(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392141 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.17

(22) Дата подачи заявки
2022.01.27

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GPCR, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/143,025; 63/183,612; 63/274,893**
(32) **2021.01.28; 2021.05.03; 2021.11.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/014156**
(87) **WO 2022/165076 2022.08.04**

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

(72) Изобретатель:
Ду Сяохуэй, Фусини Рэй, Жань Сюй, Йех Чиэнь-Хунг, Чжоу Сян, Гао Жуй, Чон Джун Вон, Лю Ли, Сакиа Субас Ман, Вань Сяофан, Кавай Хироюки, Ли Крейг, Ллойд Дэвид, Хансен Стиг (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения-модуляторы рецептора GLP-1, фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения в лечении и/или диагностике.

202392141 A1

202392141 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578826EA/032

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GPCR, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка представляет собой международную заявку PCT, в которой претендуют преимущества предварительной заявки США № 63/274 893, поданной 2 ноября 2021 г., предварительной заявки США № 63/183 612, поданной 3 мая 2021 г., предварительной заявки США № 63 /143 025, поданной 28 января 2021 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В данном документе представлены соединения-модуляторы рецептора GLP-1; фармацевтические композиции, содержащие соединения; способы получения соединений; и способы применения соединений, и композиции для терапии. Соединения и композиции пригодны, например, в способах лечения и профилактики метаболических заболеваний или состояний, в способах обнаружения метаболических заболеваний или состояний и в способах диагностики метаболических заболеваний или состояний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Диабет представляет собой серьезное хроническое заболевание, которое возникает, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин. Осложнения диабета включают повреждение сердца, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервов. Диабет может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Результаты включают серьезные последствия для качества жизни, здоровья и смертности. WHO Global Report on Diabetes, 2016, Всемирная организация здравоохранения. По состоянию на 2017 год приблизительно 462 миллиона человек во всем мире, около 6,28% населения, страдали диабетом 2 типа, и эта распространенность заметно увеличивалась. Khan et al., 2020, J. Epidemiol. Glob. Health 10(1):107-111. Глобальное экономическое бремя диабета в 2015 году оценивалось в 1,3 триллиона долларов США и, по оценкам, к 2030 году увеличится до 2,1 триллиона долларов США. Bommer et al., 2018, Diabetes Care 41(5):963-970. Приблизительно 90-95% всех случаев диабета относятся к диабету 2 типа. Tripathi & Srivastava, 2016, Med. Sci. Monit. 12(7):RA130-147.

[0004] Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (рецептор GLP-1 или GLP1R) стал потенциальной мишенью для лечения диабета 2 типа. Его лиганд, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), усиливает секрецию инсулина, индуцированную глюкозой, и увеличивает синтез инсулина среди многих других эффектов. Doyle and Egan, 2007, Pharmacol. Ther. 113(3):546-593. Известно, что GLP-1 задерживает опорожнение желудка, подавляет прием пищи, увеличивает чувство сытости и снижает вес у людей. Shah и Vella, 2014 Rev Endocr Metab Disord. 15(3): 181-187. Было показано, что активация рецептора GLP-1 оказывает благотворное влияние на секрецию инсулина и поддержание

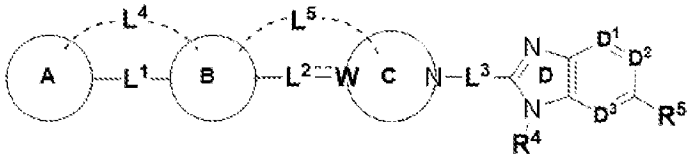
чувствительности бета-клеток к глюкозе, транскрипции, синтеза, пролиферации и выживания. Doyle и Egan, 2007, *выше*. Хотя рецептор GLP-1 является многообещающей терапевтической мишенью, на сегодняшний день одобрено лишь несколько препаратов на основе рецептора GLP-1, причем большинство или все из них являются пептидными или полипептидными препаратами.

[0005] Существует необходимость в дополнительных методах лечения метаболических заболеваний и состояний, таких как диабет 2 типа. Низкомолекулярные молекулы, нацеленные на рецептор GLP-1, должны обеспечивать безопасные, стабильные и простые в применении терапевтические средства для лечения метаболических заболеваний и состояний, таких как диабет 2 типа.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В данном документе предложены формулы соединений модулятора рецептора GLP-1 (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), и их подформулы, композиции, содержащие соединения, способы получения соединений и способы применения соединений, и композиции для лечения и диагностики. Соединения формулы (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), и подформулы и их варианты осуществления пригодны для модуляции активности рецептора GLP-1. В определенных вариантах осуществления соединения можно применять для агонирования активности рецептора GLP-1. В определенных вариантах осуществления соединения можно применять для лечения заболеваний или состояний, модулируемых рецептором GLP-1.

[0007] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер:



I

где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$ или $-CF_3$;

кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, или замещенный или незамещенный бициклический цикл;

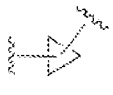
кольцо **C** представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, каждый из которых содержит по меньшей мере один N, связанный с $\mathbf{L^3}$, как изображено;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $\mathbf{CR^6}$;

W представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -

C(H)=;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из связи, -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$;

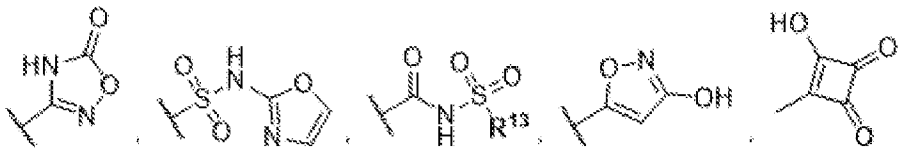
$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)-, и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-;

$\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует;

$\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  , и тетразолила;

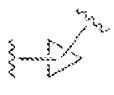
каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO- и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

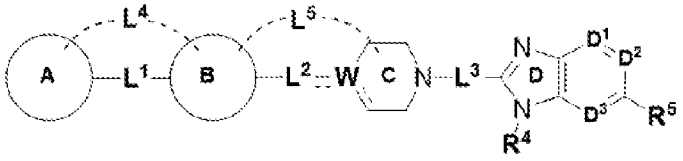
$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил, алкил, галогеналкил, метил, CH_2F или CH_2OH;

где когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда как $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, так и  , или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба.

[0008] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (**Ia**) или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер:



Ia

где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$ или $-CF_3$;

Кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

Кольцо **C** является дополнительно незамещенным или дополнительно замещенным и/или связанным мостиком;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$, и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$;

W представляет собой N, CH, или C; когда **W** представляет собой CH соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи;

когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь, например $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$;

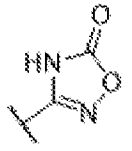
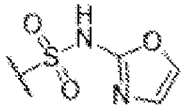
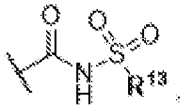
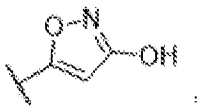
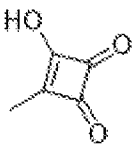
$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-;

$\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует;

$\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила;

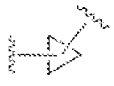
каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}NCO-$ и $\mathbf{R^{11}R^{12}}N-$;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

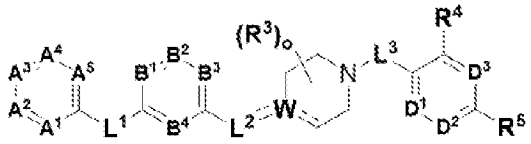
$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; и

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

где когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда

как $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, так и  , или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба.

[0009] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер:



XXX

где **W** представляет собой N, CH, или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи; когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь, например $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=;

ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$, и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$, и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$, и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-. -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-, -CHF-, -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-;

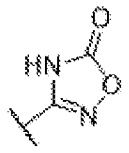
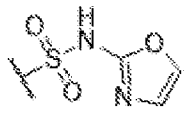
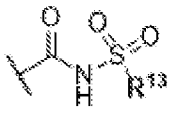
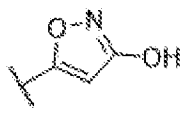
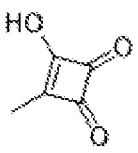
каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -

SO_2NHMe, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO- и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-;

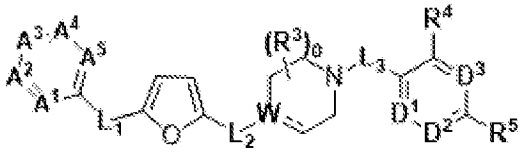
$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

o **равно целому числу от 0 до 4.**

[0010] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы **XXXI** или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер:



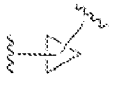
XXXI

где **W** представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одиночные связи; ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$;

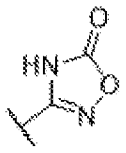
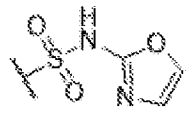
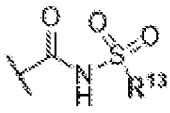
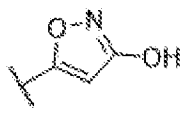
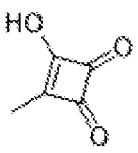
$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$. -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$, -CHF-, -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -

SO_2NHMe, $-B(OH)_2$,      и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

O представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[0011] В некоторых аспектах соединения пригодны в способах лечения и профилактики метаболических заболеваний и состояний, способах обнаружения метаболических заболеваний и состояний, и способах диагностики метаболических заболеваний и состояний.

[0012] В другом аспекте предложены композиции, содержащие соединение формулы (**I**), (**Ia**), (**XXX**) или (**XXXI**). В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой фармацевтические композиции. Можно применять любую подходящую фармацевтическую композицию. В дополнительном аспекте в данном документе предложен набор, содержащий соединение формулы (**I**), (**Ia**), (**XXX**) или (**XXXI**), или его варианты осуществления, или его фармацевтическая композиция.

[0013] В другом аспекте в данном документе предложены способы применения соединений или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы предназначены для лечения. В некоторых вариантах осуществления способы представляют собой диагностические способы. В некоторых вариантах осуществления способы представляют собой аналитические методы. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, применяются для лечения заболевания или состояния. В некоторых аспектах заболевание или состояние выбрано из метаболических заболеваний или состояний. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой сахарный диабет 2 типа.

[0014] Также в данном документе предложено применение соединений, описанных в данном документе, и их композиций для лечения метаболического заболевания или состояния. Также в данном документе предложено применение соединений, описанных в данном документе, и их композиций для лечения диабета 2 типа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] ФИГ. 1 представлен внутривенный тест на толерантность к глюкозе (IVGTT) у яванских макак.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0016] В данном документе описаны соединения рецептора GLP-1, пригодные для лечения метаболических заболеваний или состояний, таких как диабет 2 типа.

Определения

[0017] Если не указано иное, все термины, обозначения и другая научная терминология, используемые в данном документе, имеют значения, обычно понятные специалистам в области техники, к которой относится данное раскрытие. В некоторых случаях термины с общепонятными значениями определены в данном документе для ясности и/или для удобства использования. Методики и процедуры, описанные или упомянутые в данном документе, в целом хорошо понятны и обычно применяются специалистами в данной области техники с использованием традиционных методологий. При необходимости процедуры, включающие использование коммерчески доступных наборов и реагентов, обычно выполняются в соответствии с протоколами и условиями, установленными производителем, если не указано иное.

[0018] В контексте данного документа формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно следует иное.

[0019] Термин «около» указывает, что он охватывает указанное значение, и диапазон выше и ниже данного значения. В определенных вариантах осуществления термин «около» обозначает указанное значение ± 10%, ± 5% или ± 1%. В определенных вариантах осуществления термин «около» обозначает указанное значение ± одно стандартное отклонение данного значения. В определенных вариантах осуществления например, логарифмические шкалы (например, pH), термин «около» обозначает указанное значение ± 0,3, ± 0,2 или ± 0,1.

[0020] Применительно к соединениям, предложенным в данном документе, следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области. В случае, если в данном документе имеется несколько определений термина, те, которые приведены в данном разделе, имеют преимущественную силу, если не указано иное.

[0021] «Алкокси» и «алкоксил» относятся к группе -O**R′′**, где **R′′** представляет собой алкил или циклоалкил. Алкоксигруппы включают, в некоторых вариантах осуществления, метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, *н*-пентокси, *н*-гексокси, 1,2-диметилбутокси и т. п.

[0022] Термин «алкоксиамин», используемый в данном документе, относится к группе -алкилен-O-NH_2, где алкилен имеет значения, определенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкоксиаминовые группы могут вступать в реакцию с альдегидами с образованием оксимных остатков. Примеры алкоксиаминовых групп включают -CH_2CH_2-O-NH_2 и -CH_2-O-NH_2.

[0023] Термин «алкил», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой первичный, вторичный или третичный углеводород. В определенных вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до десяти атомов углерода (т. е., от C_1 до C_{10} алкил). В определенных

вариантах осуществления алкил представляет собой низший алкил, например, C_{1-6} алкил и тому подобное. В определенных вариантах осуществления алкильная группа, выбранная из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила, *m*-бутила, пентила, изопентила, неопентила, гексила, изогексила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила и 2,3-диметилбутила. В определенных вариантах осуществления «замещенный алкил» относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена (например, фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или иода (I)), алкила, галогеналкила, гидроксила, амино, алкиламино, алкокси, арила, гетероарила, циклоалкила, циано, оксо, алкина и гетероциклоалкилалкилена. В некоторых вариантах осуществления алкил является незамещенным.

[0024] Термин «алкилен», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к двухвалентной алкильной группе, как определено в данном документе. «Замещенный алкилен» относится к алкиленовой группе, замещенной, как описано в данном документе, для алкила. В некоторых вариантах осуществления алкилен является незамещенным.

[0025] «Алкенил» относится к олефиново-ненасыщенной углеводородной группе, в некоторых вариантах осуществления, содержащей до около одиннадцати атомов углерода или от двух до шести атомов углерода (например, «низший алкенил»), которая может быть неразветвленной или разветвленной, и иметь по меньшей мере один или от одного до двух участков олефиновой ненасыщенности. «Замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной, как описано в данном документе, алкилом.

[0026] «Алкенилен» относится к двухвалентному алкенилу, как определено в данном документе. Низший алкенилен, например, C_2-C_6-алкенилен.

[0027] «Алкинил» относится к ацетиленненасыщенным углеводородным группам, в некоторых вариантах осуществления, содержащим до около одиннадцати атомов углерода или от двух до шести атомов углерода (например, «низший алкинил»), которые могут быть неразветвленными или разветвленными, и имеющими по меньшей мере один или от одного до двух участков ацетиленовой ненасыщенности. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают ацетилен (-C≡CH), пропаргил (-CH_2C≡CH) и тому подобное. «Замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной, как описано в данном документе, алкилом.

[0028] «Алкинилен» относится к двухвалентному алкинилу, как определено в данном документе. Низший алкинилен, например, C_2-C_6-алкинилен.

[0029] «Амино» относится к -NH_2.

[0030] Термин «алкиламино», используемый в данном документе, и, если не указано иное, относится к группе -NH**R′′**, где **R′′** представляет собой, например, C_{1-10}алкил, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления алкиламино представляет собой C_{1-6}алкиламино.

[0031] Термин «диалкиламино», используемый в данном документе, и, если не указано иное, относится к группе -N**R′′R′′**, где каждый **R′′** независимо представляет собой

C_{1-10}алкил, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления диалкиламино представляет собой ди-C_{1-6}алкиламино.

[0032] Термин «арил», используемый в данном документе, и, если не указано иное, относится к фенилу, бифенилу или нафтилу. Данный термин включает как замещенные, так и незамещенные фрагменты. Арильная группа может быть замещена любым описанным фрагментом, включая, но не ограничиваясь ими, один или более фрагментов (например, в некоторых вариантах осуществления один, два или три фрагмента), выбранных из группы, состоящей из галогена (например, фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или иод (I)), алкила, галогеналкила, гидроксила, амино, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата и фосфоната, где каждый фрагмент независимо либо незащищен, либо защищен при необходимости, как будет понятно специалистам в данной области техники (например, Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley и Sons, второе издание, 1991); и где арил в ариламино- и арилокси-заместителях дополнительно не замещен.

[0033] Термин «ариламин», используемый в данном документе, и, если не указано иное, относится к группе -N**R′R″**, где **R′** представляет собой водород или C_1-C_6-алкил; и **R″** представляет собой арил, как определено в данном документе.

[0034] Термин «арилен», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к двухвалентной арильной группе, как определено в данном документе.

[0035] Термин «арилокси», используемый в данном документе, и, если не указано иное, относится к группе -O**R**, где **R** представляет собой арил, как определено в данном документе.

[0036] «Алкарилен» относится к ариленовой группе, как определено в данном документе, где арильное кольцо замещено одной или двумя алкильными группами. «Замещенный алкарилен» относится к алкарилену, как определено в данном документе, где ариленовая группа дополнительно замещена, как определено в данном документе для арила.

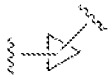
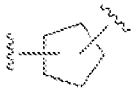
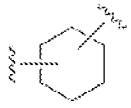
[0037] «Аралкилен» относится к -алкиларилен- или арилен-алкилу, например, группе -C_1-C_2 алкиларилена-, -арилен-C_1-C_2 алкила- или -C_1-C_2-алкиларилен-C_1-C_2алкила-, где арилен имеет такое значение, как определено в данном документе. «Замещенный аралкилен» относится к аралкилену, как определено в данном документе, где аралкиленовая группа замещена, как определено в данном документе, для арила. «Замещенный C_1-C_2 алкил» относится к C_1-C_2 алкильной группе, которая замещена, как определено в данном документе, алкилом.

[0038] «Арилалкилен» относится к -алкиларилен- или арилен-алкилу, например, группе -C_1-C_2 алкиларилена-, -арилен-C_1-C_2 алкила- или -C_1-C_2-алкиларилен-C_1-C_2алкила-, где арилен имеет такое значение, как определено в данном документе. «Замещенный арилалкилен» относится к арилалкилену, как определено в данном документе, где арилалкиленовая группа замещена, как определено в данном документе, для арила. «Замещенный C_1-C_2 алкил» относится к C_1-C_2 алкильной группе, которая замещена, как

определено в данном документе, алкилом.

[0039] «Карбоксил» или «карбокси» относится к -C(O)OH или -COOH.

[0040] Термин «циклоалкил», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к насыщенному циклическому углеводороду. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа может представлять собой насыщенную, и/или мостиковую, и/или немостиковую, и/или конденсированную бициклическую группу. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа включает от трех до десяти атомов углерода (т. е., от C_3 до C_{10} циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил имеет от трех до пятнадцати атомов углерода. (C_{3-15}), от трех до десяти атомов углерода (C_{3-10}), от трех до семи атомов углерода (C_{3-7}) или от трех до шести атомов углерода (C_3-C_6) (т. е. «низший циклоалкил»). В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил или адамантил.

[0041] Термин «циклоалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкильной группе, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклопропилен  , циклобутилен  , циклопентилен  , циклогексилен  , циклогептилен  , и тому подобное. Низший циклоалкилен относится к C_3-C_6-циклоалкилену.

[0042] Термин «циклоалкилалкил», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной одним или двумя циклоалкилами, как определено в данном документе.

[0043] Термин «сложный эфир», используемый в данном документе, относится к -C(O)O**R** или -COO**R**, где **R** представляет собой алкил, как определено в данном документе.

[0044] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной одним или более атомами галогена (например, в некоторых вариантах осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью), которые выбраны независимо.

[0045] Термин «гетероалкил» относится к алкилу, как определено в данном документе, в котором один или более атомов углерода заменены гетероатомами. Используемый в данном документе термин «гетероалкенил» относится к алкенилу, как определено в данном документе, в котором один или более атомов углерода заменены гетероатомами. Используемый в данном документе термин «гетероалкинил» относится к алкинилу, как определено в данном документе, в котором один или более атомов углерода

заменены гетероатомами. Подходящие гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, атомы азота (N), кислорода (O) и серы (S). Гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены. Примеры гетероалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, аминоалкил, сульфонилалкил и сульфинилалкил. Примеры гетероалкильных фрагментов также включают, но не ограничиваются ими, метиламино, метилсульфонил и метилсульфинил. «Замещенный гетероалкил» относится к гетероалкилу, замещенному одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена (например, фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или иод (I)), алкила, галогеналкила, гидроксила, амино, алкиламино и алкокси. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа может содержать один, два, три или четыре гетероатома. Специалисты в данной области техники поймут, что 4-членный гетероалкил обычно может содержать один или два гетероатома, 5- или 6-членный гетероалкил обычно может содержать один, два или три гетероатома, а также 7-10-членный гетероалкил обычно может содержать один, два, три или четыре гетероатома.

[0046] Термин «гетероалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентному гетероалкилу, как определено в данном документе. «Замещенный гетероалкилен» относится к двухвалентному гетероалкилу, как определено в данном документе, замещенному, как описано для гетероалкила.

[0047] Термин «гетероциклоалкил» относится к одновалентной, моноциклической или мультициклической неароматической кольцевой системе, в которой один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из кислорода (O), серы (S) и азота (N) (например, где атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы) и остальные кольцевые атомы неароматического кольца представляют собой атомы углерода. В определенных вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой одновалентную, моноциклическую или полициклическую полностью насыщенную кольцевую систему. В определенных вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от трех до двадцати, от трех до пятнадцати, от трех до десяти, от трех до восьми, от четырех до семи, от четырех до одиннадцати или от пяти до шести атомов кольца. Гетероциклоалкил может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. В определенных вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему, в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, и/или атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильные радикалы включают, но не огранчиваются ими, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, декагидроизохинолинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил,

диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-тритианил. В определенных вариантах осуществления гетероциклоалкил также может быть необязательно замещен, как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления гетероциклоалкил замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена (например, фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или иод (I)), алкила, галогеналкила, гидроксила, амино, алкиламино, оксо, циано и алкокси. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа может содержать один, два, три или четыре гетероатома. Специалисты в данной области техники поймут, что 4-членный гетероциклоалкил обычно может содержать один или два гетероатома, 5- или 6-членный гетероциклоалкил обычно может содержать один, два или три гетероатома, а также 7-10-членный гетероциклоалкил обычно может содержать один, два, три или четыре гетероатома.

[0048] «Гетероциклоалкилен» относится к двухвалентному гетероциклоалкилу, как определено в данном документе.

[0049] Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе и/или мультициклической ароматической группе, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота в кольце. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома кислорода, один или два атома серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четырем или менее и каждое кольцо содержит хотя бы один атом углерода. В определенных вариантах осуществления гетероарил имеет от пяти до двадцати, от пяти до пятнадцати или от пяти до десяти атомов кольца. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через атом азота или углерода. В некоторых вариантах осуществления моноциклические гетероарильные группы включают, но не ограничиваясь ими, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, триазолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил и триазинил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп

включают, но не ограничиваются ими, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В определенных вариантах осуществления гетероарил также может быть необязательно замещен, как описано в данном документе. «Замещенный гетероарил» представляет собой гетероарил, замещенный, как определено для арила.

[0050] Термин «гетероарилен» относится к двухвалентной гетероарильной группе, как определено в данном документе. «Замещенный гетероарилен» представляет собой гетероарилен, замещенный, как определено для арила.

[0051] Термин «гетероарилалкилен» относится к -алкилгетероарилен- или -гетероарилен-алкилу, например, группе -C_1-C_2 алкил-гетероарилена-, -гетероарилен-C_1-C_2 алкила- или -C_1-C_2 алкилгетероарилен-C_1-C_2 алкила-, где гетероарилен имеет значение, определенное в данном документе. «Замещенный гетероарилалкилен» относится к гетероарилалкилену, как определено в данном документе, где гетероарилалкиленовая группа замещена, как определено в данном документе для арила. «Замещенный C_1-C_2 алкил» относится к C_1-C_2 алкильной группе, которая замещена, как определено в данном документе, алкилом.

[0052] Используемый в данном документе термин «оксо» относится к =O.

[0053] Термин «защитная группа», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к группе, которая добавляется к атому кислорода, азота или фосфора для предотвращения его дальнейшей реакции или для других целей. Специалистам в области органического синтеза известно широкое разнообразие защитных групп для кислорода и азота. (См., например, Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley и Sons, четвертое издание, 2006, которая включена в данный документ посредством ссылки).

[0054] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли соединения, предложенного в данном документе, которая сохраняет свои биологические свойства и которая не является токсичной или иным образом нежелательной для фармацевтического применения. Такие соли могут быть получены из множества органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Такие соли включают, но не ограничиваются ими, (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с органическими или неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфаминовая, уксусная, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, гексановая, циклопентилпропионовая, гликолевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная, пикриновая, коричная, миндальная, фталевая, лауриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этан-дисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-хлорбензолсульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, 4-толуолсульфоновая, камфорная, камфорсульфоновая, 4-

метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, *трет*-бутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфаминовая, хинная, муконовая кислоты и т.п.; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо (a) заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла, или ионом алюминия, или щелочного металла, или гидроксидами щелочно-земельных металлов, таких как натрий, калий, кальций, магний, алюминий, литий, цинк и гидроксид бария или аммиак; или (b) координируется с органическим основанием, таким как алифатические, алициклические или ароматические органические амины, включая, но не ограничиваясь ими, аммиак, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N′-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, N-метилглюкамин пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония и т. п.

[0055] Фармацевтически приемлемые соли дополнительно включают, в качестве примера и без ограничения, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония и тетраалкиламмония и т. п., а когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрогалогениды, например, гидрохлорид и гидробромид, сульфат, фосфат, сульфамат, нитрат, ацетат, трифторацетат, трихлорацетат, пропионат, гексаноат, циклопентилпропионат, гликолат, глутарат, пируват, лактат, малонат, сукцинат, сорбат, аскорбат, малат, малеат, фумарат, тартарат, цитрат, бензоат, 3-(4-гидроксибензоил)бензоат, пикрат, циннамат, манделат, фталат, лаурат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат, 1,2-этандисульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), 4-хлорбензолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 4-толуолсульфонат, камфорат, камфорсульфонат, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоксилат, глюкогептонат, 3-фенилпропионат, триметилацетат, *трет*-бутилацетат, лаурилсульфат, глюконат, глутамат, гидроксинафтоат, салицилат, стеарат, циклогексилсульфамат, хинат, муконат и т. п.

[0056] Термин «по существу не содержит» или «по существу в отсутствие» в отношении композиции относится к композиции, которая включает по меньшей мере 85% или 90% по массе, в некоторых вариантах осуществления 95%, 98%, 99% или 100% по массе; или в некоторых вариантах осуществления 95%, 98%, 99% или 100% указанного энантиомера или диастереомера соединения. В определенных вариантах осуществления в способах и соединениях, предложенных в данном документе, соединения практически не содержат одного из двух энантиомеров. В определенных вариантах осуществления в способах и соединениях, предложенных в данном документе, соединения практически не содержат одного из двух диастереомеров. В определенных вариантах осуществления в способах и соединениях, предложенных в данном документе, соединения по существу не содержат энантиомеров (т. е. рацемическая смесь или смесь соединений в соотношении

50:50).

[0057] Аналогично, термин «выделенный» по отношению к композиции относится к композиции, которая содержит по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 98% или от 99% до 100% по массе соединения, а остальная часть включает другие химические виды, энантиомеры или диастереомеры.

[0058] «Сольват» относится к соединению, предложенному в данном документе, или его соли, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

[0059] «Изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего в данном атоме, а «природный изотопный состав» относится к встречающемуся в природе изотопному составу или распространенности для данного атома. Атомы, содержащие природный изотопный состав, также могут называться в данном документе «необогащенными» атомами. Если не указано иное, атомы соединений, перечисленных в данном документе, представляют собой любой стабильный изотоп этого атома. Например, если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как водород (H), подразумевается, что это положение содержит водород его естественного изотопного состава.

[0060] «Изотопное обогащение» относится к проценту включения определенного количества определенного изотопа в данный атом в молекуле вместо естественного содержания изотопов этого атома. Например, обогащение дейтерием (D) на 1% в заданном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержат дейтерий в указанном положении. Поскольку естественное распределение дейтерия составляет около 0,0156%, обогащение дейтерием в любом положении в соединении, синтезированном с использованием необогащенных исходных материалов, составляет около 0,0156%. Изотопное обогащение соединений, предложенных в данном документе, может быть определено с использованием обычных аналитических методов, известных среднему специалисту в данной области, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

[0061] «Изотопно-обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. «Изотопно обогащенное» может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома.

[0062] В данном документе «алкильная», «алкиленовая», «алкиламино», «диалкиламино», «циклоалкильная», «арильная», «ариленовая», «алкокси», «амино», «карбоксильная», «гетероциклоалкильная», «гетероарильная», «гетероариленовая», «карбоксильная» и «аминокислотная» группы необязательно содержат дейтерий (D) в одном или более положениях, где присутствуют атомы водорода (H), и где дейтериевый состав атома или атомов отличается от природного изотопного состава.

[0063] Также в данном документе используются термины «алкильная», «алкиленовая», «алкиламино», «диалкиламино», «циклоалкильная», «арильная», «ариленовая», «алкокси», «амино», «карбоксильная», «гетероциклоалкильная», «гетероарильная», «гетероариленовая», «карбоксильная» и «аминокислотная» группы необязательно содержат углерод-13 (^{13}C) в количестве, отличном от естественного изотопного состава.

[0064] В данном документе термин «EC_{50}» относится к дозировке, концентрации или количеству конкретного тестируемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным тестируемым соединением.

[0065] В данном документе, если не указано иное, термин «IC_{50}» относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного тестируемого соединения, которое обеспечивает 50%-ное ингибирование максимального ответа в анализе, измеряющем такой ответ.

[0066] Использованные в данном документе термины «субъект» и «пациент» использованы взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «субъекты» относятся к животному, такому как млекопитающее, включая непримата (например, корову, свинью, лошадь, кошку, собаку, крысу и мышь) и примата (например, обезьяна, такая как яванская обезьяна, шимпанзе и человек), а в некоторых вариантах осуществления - человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья и т. д.) или домашнее животное (например, собака или кошка). В конкретных вариантах осуществления пациентом является человек.

[0067] Используемые в данном документе термины «терапевтический агент» и «терапевтические агенты» относятся к любому агенту(ам), который можно применять при лечении или профилактике расстройства или одного или более его симптомов. В определенных вариантах осуществления термин «терапевтический агент» включает соединение, предложенное в данном документе. В определенных вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агент, который, как известно, пригоден или использовался или в настоящее время используется для лечения или профилактики расстройства или одного или более его симптомов.

[0068] «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или композиции, которое при введении субъекту для лечения состояния является достаточным для осуществления такого лечения этого состояния. «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости, *среди прочего*, от соединения, заболевания или расстройства, его тяжести, возраста, веса и *т. д.* субъекта, подлежащего лечению.

[0069] «Лечащий» или «лечение» любого заболевания или расстройства в некоторых вариантах осуществления относится к облегчению заболевания или расстройства, существующего у субъекта. В другом варианте осуществления «лечащий» или «лечение» включает улучшение по меньшей мере одного физического параметра,

который может быть незаметен для субъекта. В еще одном варианте осуществления «лечащий» или «лечение» включает модуляцию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация различимого симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и того, и другого. В еще одном варианте осуществления «лечащий» или «лечение» включает задержку или профилактику возникновения заболевания или расстройства, или задержку, или профилактику рецидива заболевания или расстройства. В еще одном варианте осуществления «лечащий» или «лечение» включает уменьшение или устранение либо заболевания, либо расстройства, либо замедление прогрессирования заболевания или расстройства, либо одного или более симптомов заболевания или расстройства или уменьшения тяжести заболевания или расстройства, или одного или более симптомов заболевания или расстройства.

[0070] Используемые в данном документе термины «профилактический агент» и «профилактические агенты» относятся к любому агенту(ам), который можно использовать для предотвращения расстройства или одного или более его симптомов. В определенных вариантах осуществления термин «профилактическое средство» включает соединение, предложенное в данном документе. В некоторых других вариантах осуществления термин «профилактическое средство» не относится к соединению, представленному в данном документе. Например, профилактический агент представляет собой агент, который, как известно, пригоден или использовался, или в настоящее время используется для профилактики или замедления возникновения, развития, прогрессирования и/или тяжести расстройства.

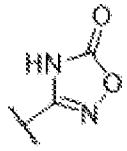
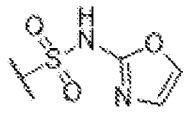
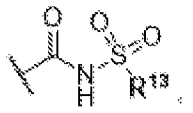
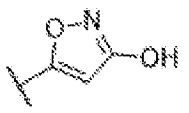
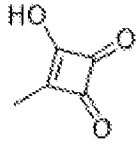
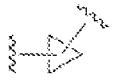
[0071] Используемая в данном документе фраза «профилактически эффективное количество» относится к количеству терапевтического средства (например, профилактического агента), которое достаточно для профилактики или уменьшения развития, рецидива или появления одного или более симптомов, связанных с расстройством, или для усиления или улучшения профилактического эффекта(ов) другой терапии (например, другого профилактического средства).

Соединения формул (I)-(XVIII), (XXV) - (XXVII), (XXX), (XXXI), (XXXIX) и (XL-XLVII)

[0072] В данном документе предложены соединения рецептора GLP-1, пригодные для модуляции одного или более свойств рецептора GLP-1. Соединения можно получить, как описано в данном документе, и применять для терапии или диагностики. В определенных вариантах осуществления терапия представляет собой лечение метаболического заболевания или состояния. В определенных вариантах осуществления терапия представляет собой лечение диабета 2 типа.

[0073] Описанные в данном документе варианты осуществления включают перечисленные соединения, а также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и/или их смеси.

[0074] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**I**) или фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер,

и/или смесь их стереоизомеров; где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$ или $-CF_3$; кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; кольцо **C** является дополнительно незамещенным или дополнительно замещенным и/или связанным мостиком; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из связи, -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)- и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; $\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует; $\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}NCO-$, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}N-$; $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; и $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-.

[0075] В определенных вариантах осуществления формулы (**I**), когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда как $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$, CHF-, -CHOH-, -NH-, -N(Me)-, так и 

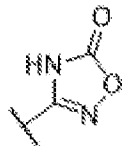
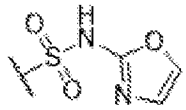
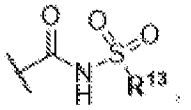
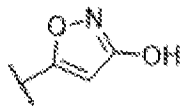
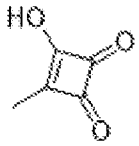
, или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба. В определенных вариантах осуществления, когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, а $\mathbf{L^5}$ отсутствует, затем $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, или  . В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл. В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** **с образованием** конденсированного трицикла. В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, кольцо **C** представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил или замещенный или незамещенный пиперидинил.

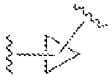
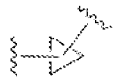
[0076] В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой кольцо, выбранное из фенила и циклогексила. В определенных вариантах осуществления кольцо **C** выбрано из пиперидина и пиперазина. В определенных вариантах осуществления кольцо **B** выбрано из фенила, фурана, пиридина, пиримидина, тиофена, оксазола и бензофурана. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин, и кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин, и кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин, и кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин, и кольцо **B** представляет собой фуран.

[0077] В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой кольцо, выбранное из фенила и циклогексила. В определенных вариантах осуществления кольцо **C** выбрано из замещенных пиперидина, азетидина и пирролидина. В определенных вариантах осуществления кольцо **B** выбрано из фенила, фурана, пиридина, пиримидина, тиофена, оксазола и бензофурана. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** замещен пиперидин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой азетидин. В определенных вариантах

осуществления **A** представляет собой фенил, и кольцо **C** представляет собой пирролидин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пиперазин, а кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пиперазин, а кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пиперидин, а кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пиперидин, а кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой замещенный пиперидин, а кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой замещенный пиперидин, а кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой азетидин, а кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой азетидин, а кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пирролидин, а кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, кольцо **C** представляет собой пирролидин, а кольцо **B** представляет собой фуран.

[0078] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**Ia**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров; где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$, или $-CF_3$; кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; кольцо **C** является дополнительно незамещенным или дополнительно замещенным и/или связанным мостиком; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$; **W** представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи; когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь, например $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; $\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует; $\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** **образуют**трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует; $\mathbf{R^4}$ представляет

собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SO2NHMe, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; и $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-.

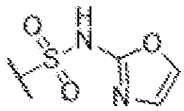
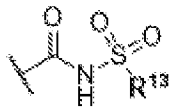
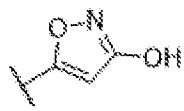
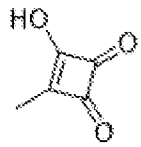
[0079] В определенных вариантах осуществления формулы (**Ia**), когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда как $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, так и  , или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба. В определенных вариантах осуществления, когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, а $\mathbf{L^5}$ отсутствует, затем $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, или  . В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O- или  . В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл. В определенных вариантах осуществления когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C с образованием** конденсированного трицикла.

[0080] В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой кольцо,

выбранное из фенила и циклогексила. В определенных вариантах осуществления кольцо **C** выбрано из пиперидина и пиперазина. В определенных вариантах осуществления кольцо **B** выбрано из фенила, фурана, пиридина, пиримидина, тиофена, оксазола и бензофурана. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин, и кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперазин, и кольцо **B** представляет собой фуран. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин, и кольцо **B** представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления **A** представляет собой фенил, а кольцо **C** представляет собой пиперидин, и кольцо **B** представляет собой фуран.

[0081] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров; где **W** представляет собой N, CH, или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи; когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь, например $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$; ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-. -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,

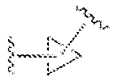
 ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXX**) выбрано из соединений 82, 83, 91, 92 и 110, в таблице 1.

[0082] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров; где **W** представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одиночные связи; ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

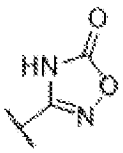
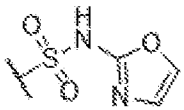
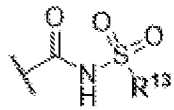
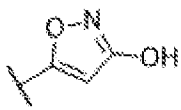
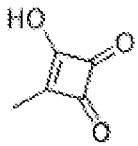
$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-. -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила;

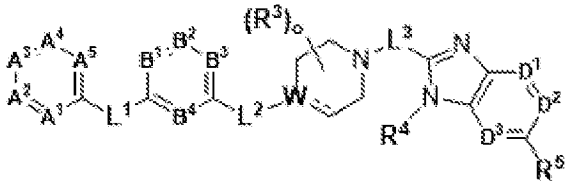
$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

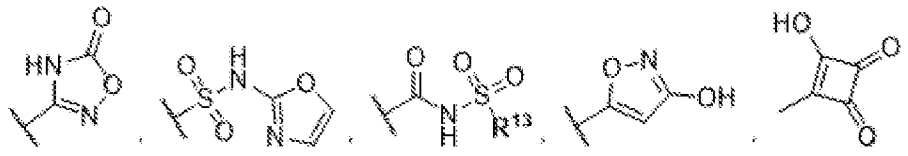
o равно 1, 2, 3 или 4. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXXI**) выбрано из соединений 97 и 107 в таблице 1.

[0083] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IIa**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



IIa

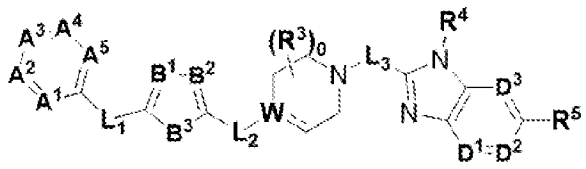
где ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$, и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$; ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$, и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$, где в формуле **IIa** $\mathbf{B^4}$ отсутствует; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$, и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,



и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и **o** представляет собой 1, 2, 3

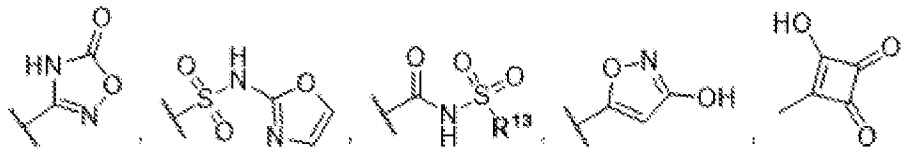
или 4.

[0084] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IIb**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



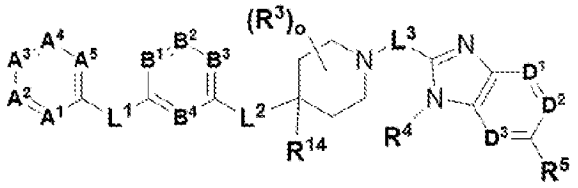
IIb

где ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$; ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$, где в формуле **IIb**, $\mathbf{B^4}$ отсутствует; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,



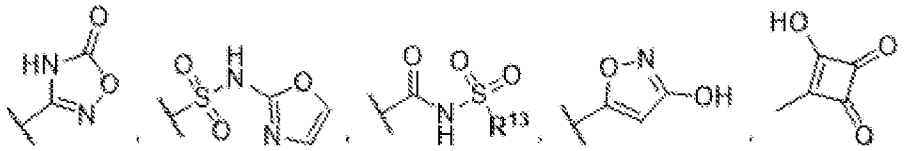
и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и **o** представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[0085] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IIc**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



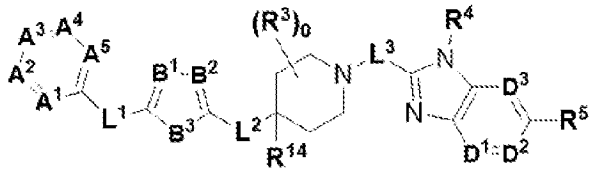
IIc

где ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$; ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$, где в формуле **IIc** $\mathbf{B^4}$ отсутствует; ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,



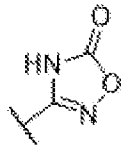
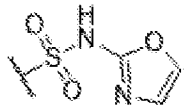
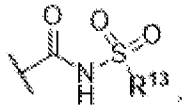
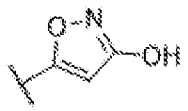
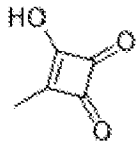
и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил или метил; и **o** представляет собой 1, 2, 3 или 4.

[0086] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IId**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



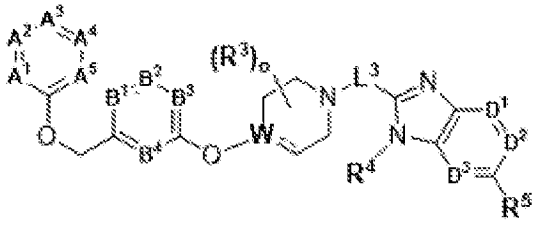
IId

где ноль, один или два из A^1, A^2, A^3, A^4 и A^5 представляют собой N, а остальные представляют собой CH или CR^1; ноль, один или два из B^1, B^2, B^3 и B^4 представляют собой N, а остальные представляют собой CH или CR^2, где в формуле **IId** B^4 отсутствует; ноль, один или два из D^1, D^2 и D^3 представляют собой N, а остальные представляют собой CH или CR^6; каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}$NCO-; каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}$NCO-; каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}$NCO-; R^4 представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; R^5 выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,

и тетразолила; каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый R^{11} представляет собой водород или алкил; каждый R^{12} представляет собой водород или алкил; каждый R^{13} представляет собой водород или алкил; R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил или метил; и **o** представляет собой 1, 2, 3 или 4.

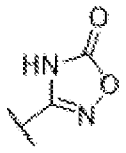
[0087] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IIg**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

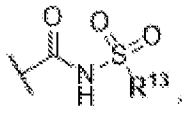
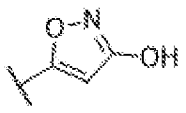
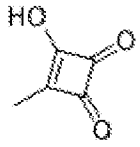


IIg

где ноль, один или два из A^1, A^2, A^3, A^4 и A^5 представляют собой N, а остальные представляют собой CH или CR^1; ноль, один или два из B^1, B^2, B^3 и B^4 представляют собой N, а остальные представляют собой CH или CR^2, где в формуле **IIg**, B^4 отсутствует; ноль, один или два из D^1, D^2 и D^3 представляют собой N, а остальные представляют собой

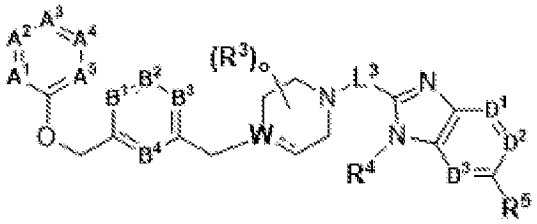
CH или C**R**^{6}; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; **R**^{4} представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,



и тетразолила; каждый **R**^{6} независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{13} представляет собой водород или алкил.

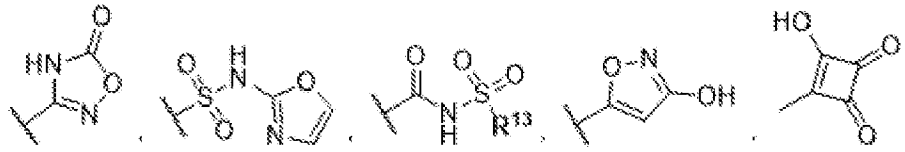
[0088] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**I**) соответствует формуле (**IIh**), или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



IIh

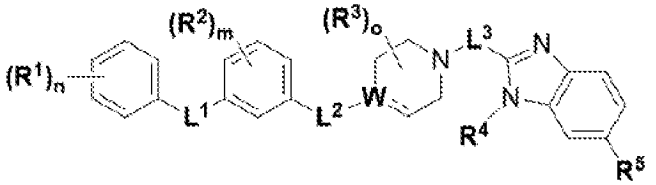
где ноль, один или два из **A**^{1}, **A**^{2}, **A**^{3}, **A**^{4} и **A**^{5} представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C**R**^{1}; ноль, один или два из **B**^{1}, **B**^{2}, **B**^{3} и **B**^{4} представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C**R**^{2}, где в формуле **IIg**, **B**^{4} отсутствует; ноль, один или два из **D**^{1}, **D**^{2} и **D**^{3} представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C**R**^{6}; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо,

алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,

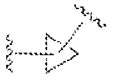


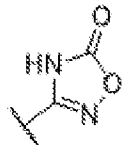
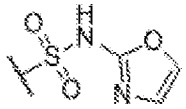
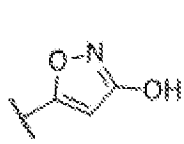
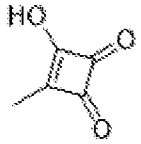
и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил.

[0089] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**III**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

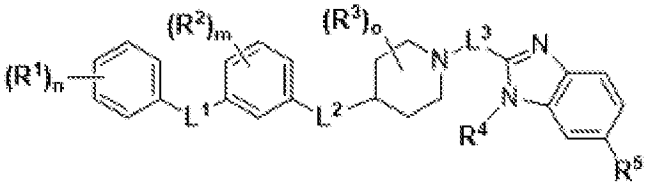


III

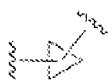
где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -CF_2-, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен,

незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,     и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**III**) выбрано из соединений 2, 3, 5-7, 10-18, 21-23, 25, 29, 32, 33, 35, 45, 46, 48, 50-52, 54, 56-58, 64-70, 75-80, 86, 89, 93, 95, 98, 100, 103-105, 111, 112, 115, 116, 122, 126, 130-133, 135, 137, 148, 149, 151, 157-159, 161, 162, 165, 166, 174, 187, 188, 202-208, 215-217, 221, 231, 232, 242, 243, 254, 255, 260, 263, 288, 294, 301, 318, 319 и 321 в таблице 1.

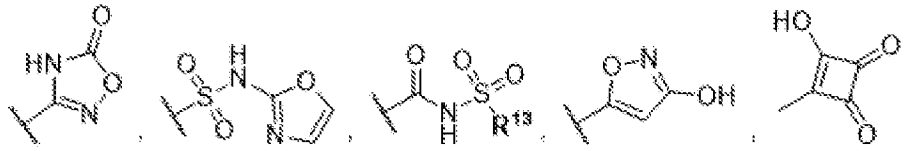
[0090] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**IIIa**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



IIIa

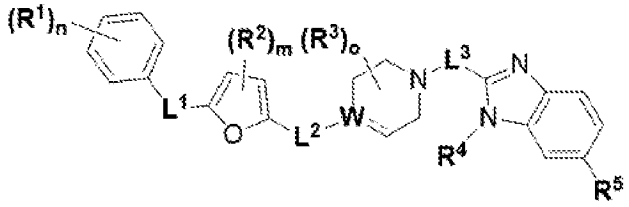
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, или -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный

арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SO_2NHMe, $-B(OH)_2$,

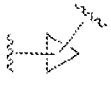


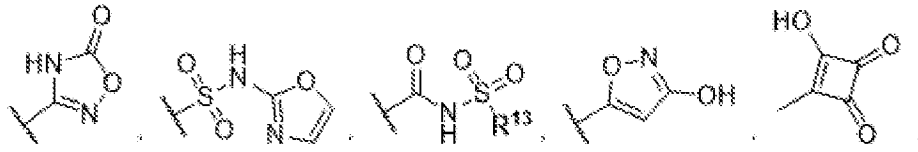
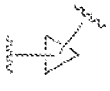
и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**IIIa**) выбрано из соединений 103, 104, 111, 116, 126, 130-133, 135, 137, 148, 149, 151, 157-159, 161, 162, 165, 166, 174, 187, 188, 202-208, 215-217, 221, 231, 232, 242, 243, 254, 255, 260, 263, 288, 294, 301, 318, 319 и 321 в таблице 1.

[0091] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**IV**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

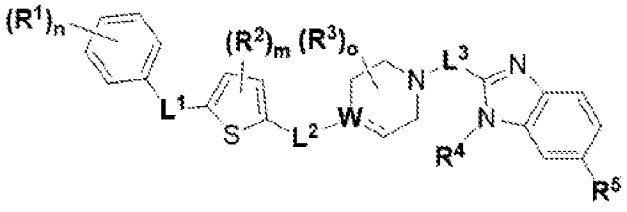


IV

где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила,

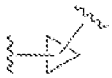
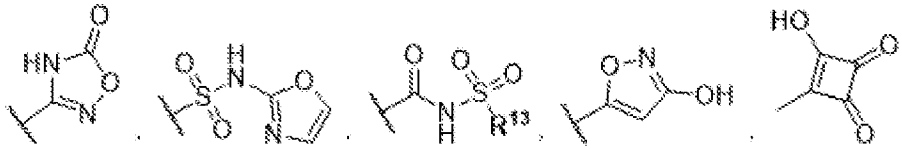
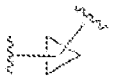
галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**IV**) выбрано из соединений 8, 9, 19, 20, 24, 26, 30, 31, 36-43, 47, 49, 55, 59, 63, 72-74, 81, 84, 94, 96, 108 и 109 в таблице 1.

[0092] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**V**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

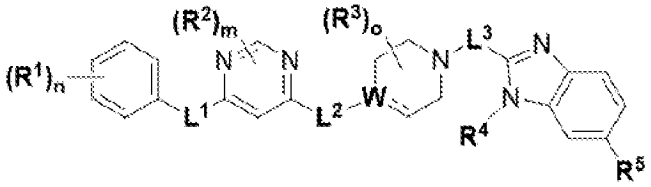


V

где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из

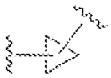
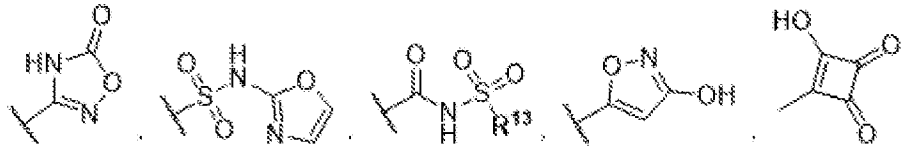
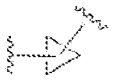
связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**V**) выбрано из соединения 71 в таблице 1.

[0093] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**VI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

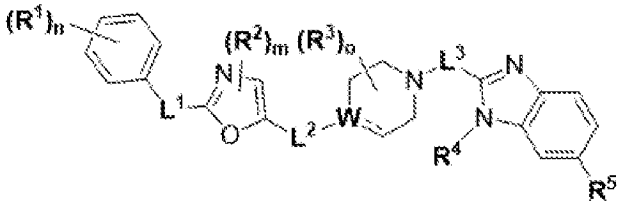


VI

где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из

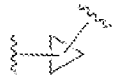
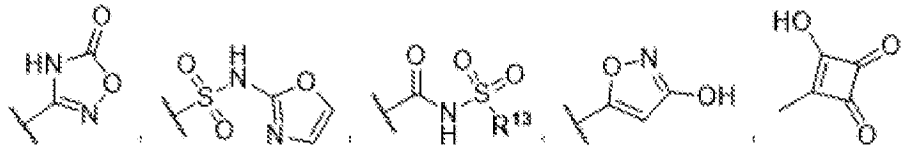
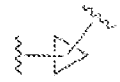
связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**VI**) выбрано из соединений **34**, **62** и **331** в таблице 1.

[0094] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**VII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

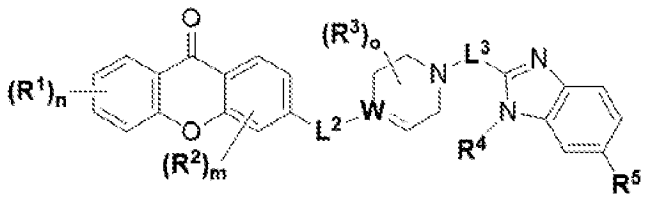


VII

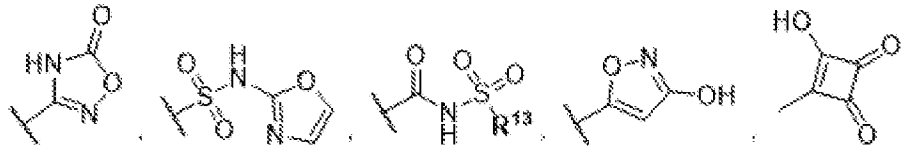
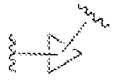
где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой

C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**VII**) выбрано из соединений 60, 102, 113, 124, 136, 138, 141, 144, 154, 156, 160, 186, 214, 256, 278 и 279 в таблице 1.

[0095] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**VIII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

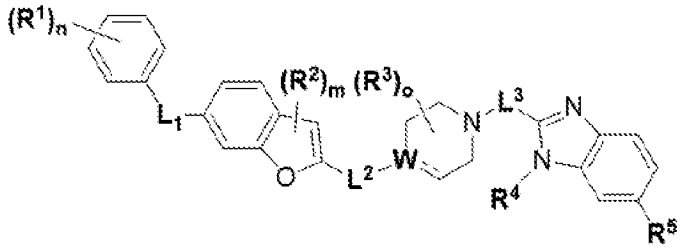


VIII

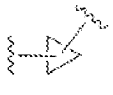
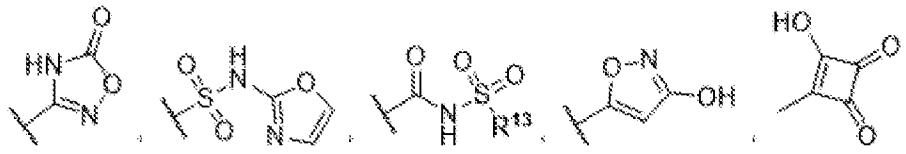
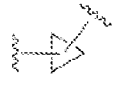
Где **W** представляет собой N, C**R**^{14}, или C; когда **W** представляет собой C**R**^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; **L**^{3} представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; **R**^{4} представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{13} представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**VIII**) выбрано из соединения **44** в таблице 1.

[0096] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено

соединение формулы (**IX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

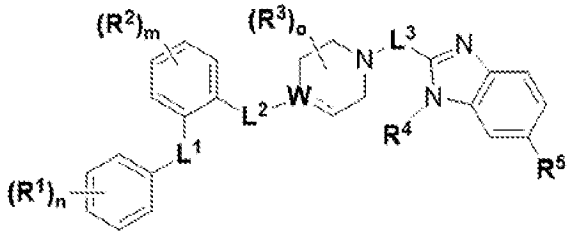


IX

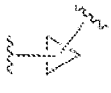
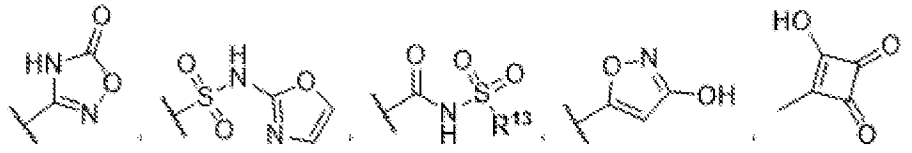
где **W** представляет собой N, C**R**^{14}, или C; когда **W** представляет собой C**R**^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{1} выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2-, и -SO_2NH-; **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; **L**^{3} представляет собой -CH_2-, или -C(O)-; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; **R**^{4} представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{13} представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных

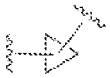
вариантах осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**IX**) выбрано из соединений **27** и **28** в таблице 1.

[0097] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**X**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

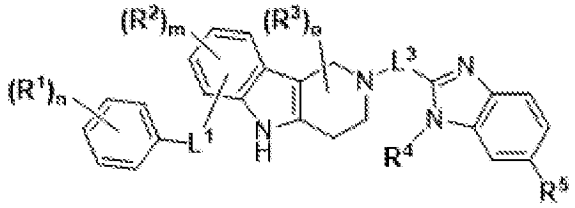


X

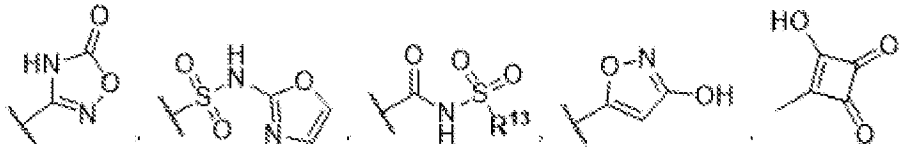
где **W** представляет собой N, CR^{14}, или C; когда **W** представляет собой CR^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или L^2 представляет собой -C(H)=; L^1 выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; L^2 выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; L^3 представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}NCO-$; каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}NCO-$; каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}NCO-$; R^4 представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; R^5 выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый R^{11} представляет собой водород или алкил; каждый R^{12} представляет собой водород или алкил; каждый R^{13} представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4.

В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**X**) выбрано из соединения 4, 272 и 284 в таблице 1.

[0098] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

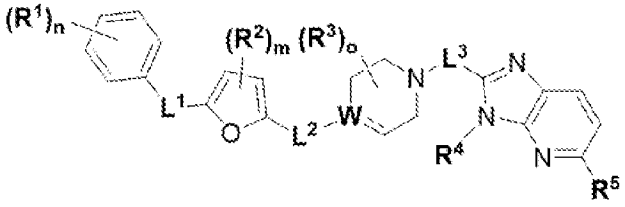


XI

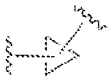
где **W** представляет собой N, $C\mathbf{R^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $C\mathbf{R^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно

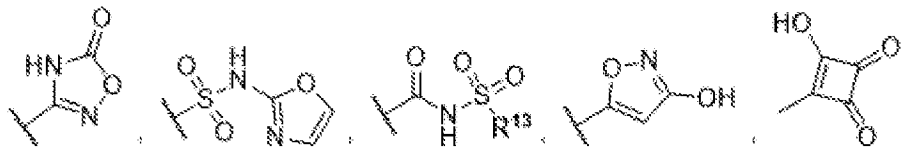
целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XI**) выбрано из соединений 53, 90, 121, 142 и 143 в таблице 1.

[0099] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



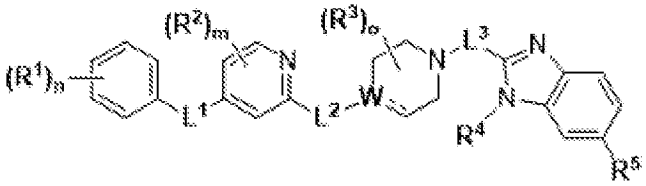
XII

где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь, или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, -

$B(OH)_2$,  и

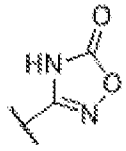
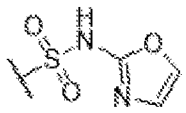
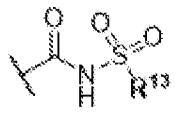
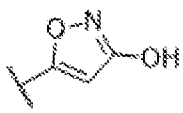
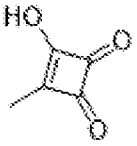
тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XII**) представляет собой соединение 108 в таблице 1.

[00100] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XIII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

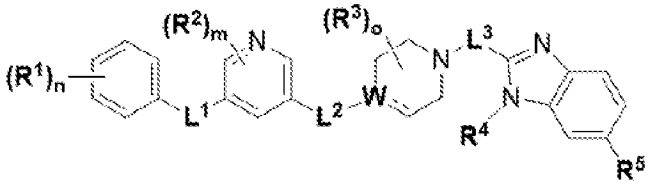


XIII

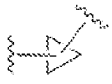
где **W** представляет собой N, $C\mathbf{R^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $C\mathbf{R^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$

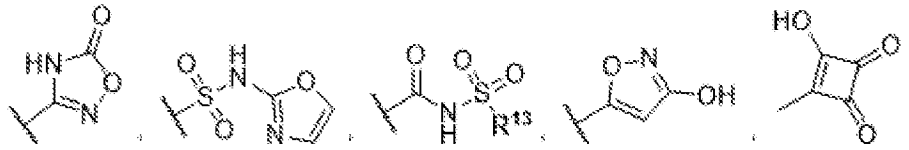
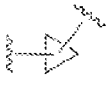
выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,      и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XIII**) выбрано из соединений 88, 178 и 179 в таблице 1.

[00101] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XIV**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

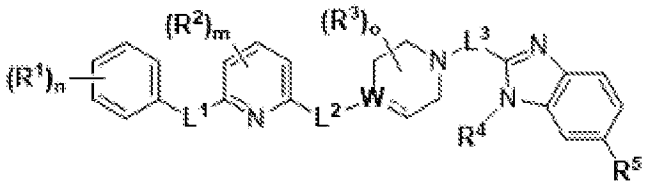


XIV

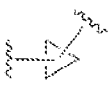
где **W** представляет собой N, $C\mathbf{R^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $C\mathbf{R^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный

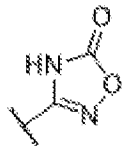
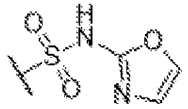
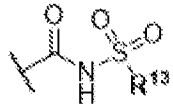
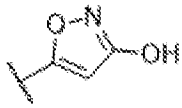
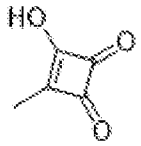
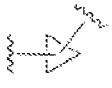
гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XIV**) выбрано из соединений 85, 139 и 220 в таблице 1.

[00102] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XV**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

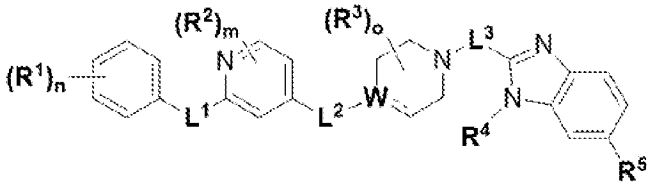


XV

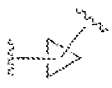
где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо,

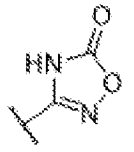
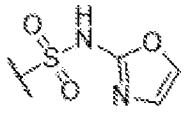
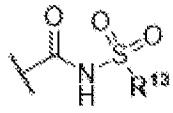
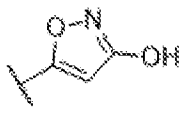
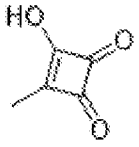
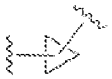
алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}NCO}$-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XV**) выбрано из соединений 101, 114, 118, 120, 123, 140, 146, 152, 153, 198-200, 246-249, 251-253, 264, 268-271, 285, 290, 291, 330 и 347 в таблице 1.

[00103] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XVI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

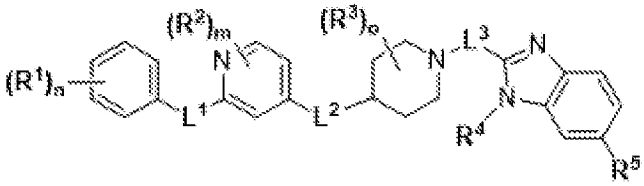


XVI

где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила,

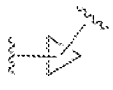
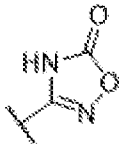
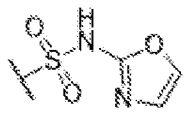
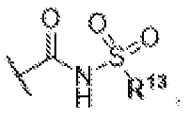
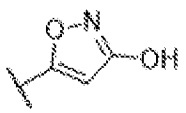
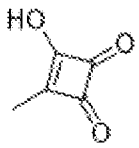
замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $B(OH)_2$,      и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления R^{14} представляет собой CH_2F или CH_2OH. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XVI**) выбрано из соединений 99, 128, 145, 150, 155, 163, 164, 168-171, 182, 183, 189, 227, 230, 239-241, 250, 257-259, 265-267, 274-277, 280, 283, 287, 292, 295, 297, 299, 308, 316, 321, 322, 333, 335, 337, 345, 346, 352, 354, 356-358, 362-364, 366-368, 378 и 380 в таблице 1.

[00104] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XVIa**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

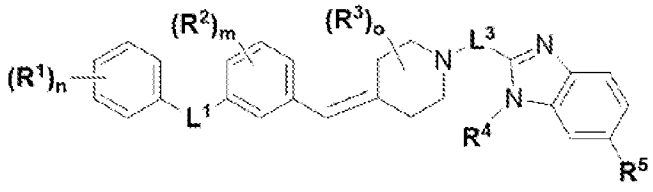


XVIa

[00105] где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы,

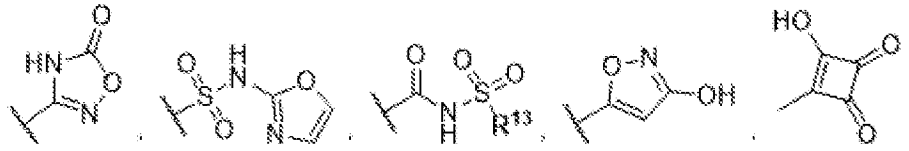
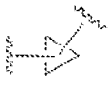
состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил или метил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -CF_2-, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF-, -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XVI**) выбрано из соединений 128, 145, 168-171, 182, 183, 227, 230, 239-241, 250, 257-259, 265-267, 274-277, 280, 283, 287, 292, 295, 297, 299, 302, 308, 316, 321, 322, 333, 335-337, 344-346, 352, 354, 356-359, 362-368, 378 и 380 в таблице 1.

[00106] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

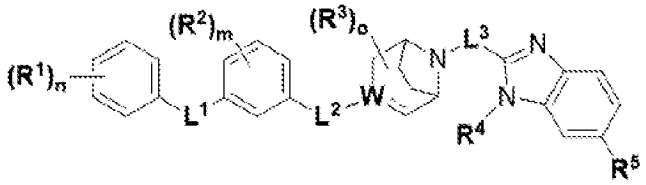


XVII

где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -

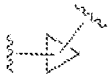
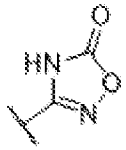
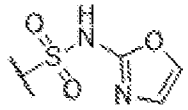
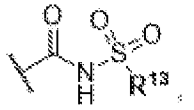
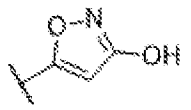
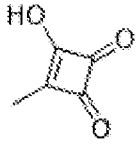
OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XVII**) выбрано из соединения 106 в таблице 1.

[00107] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XVIII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

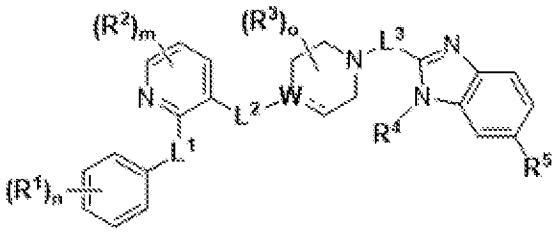


XVIII

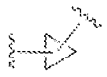
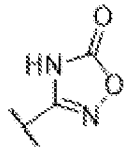
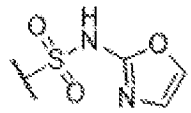
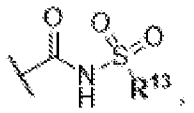
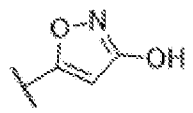
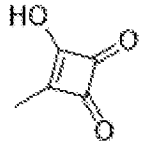
[00108] где **W** представляет собой N, $\mathbf{CR^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $\mathbf{CR^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -

OCH_2-, -OC(H, Me)-, $-CH_2O$-, $-NHCH_2$-, $-N(Me)CH_2$-, и $-SO_2NH$-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2$-, -C(H)=, $-SO_2$-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2$-, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2$-, -C(H)=, $-SO_2$-, -O-, $-CF_2$-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XVIII**) представляет собой соединение **87** в таблице 1.

[00109] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXV**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

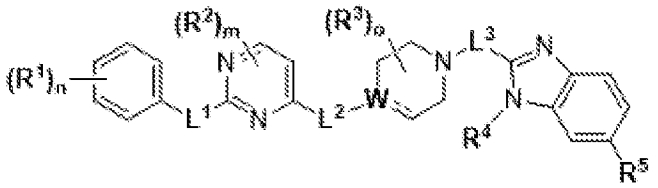


XXV

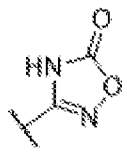
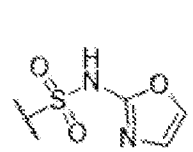
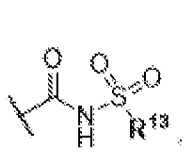
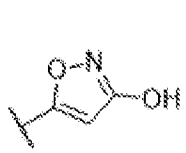
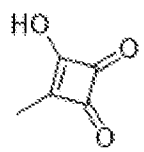
где **W** представляет собой N, CR^{14}, или C; когда **W** представляет собой CR^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или L^2 представляет собой -C(H)=; L^1 выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; L^2 выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, или -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)- и  ; L^3 представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}NCO-$; каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $R^{11}R^{12}NCO-$; R^4 представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; R^5 выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SO2NHMe, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый R^{11} представляет собой водород или алкил; каждый R^{12} представляет собой водород или алкил; каждый R^{13} представляет собой водород или алкил; R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил или метил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; **p** равно целому числу от 0 или 1; **q** равно целому числу от 0 или 1. В определенных вариантах осуществления **p** равно 0; и **q** равно 0. В определенных вариантах осуществления **p** представляет собой 1; и **q** равно 0. В определенных вариантах осуществления **p** равно 0; и **q** представляет собой 1. В определенных вариантах осуществления **p** представляет собой 1; и **q** представляет собой 1. В определенных вариантах осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF-, -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXV**) представляет собой соединение 286 в таблице 1.

[00110] В определенных вариантах осуществления в данном документе

предложено соединение формулы (**XXVI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

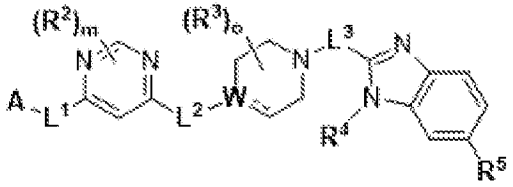


XXVI

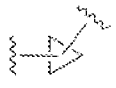
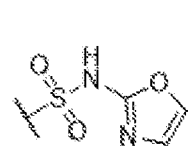
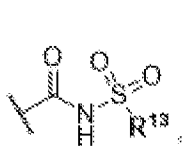
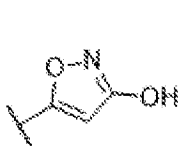
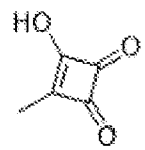
[00111] где **W** представляет собой N, C**R**^{14}, или C; когда **W** представляет собой C**R**^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{1} выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-; **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; **L**^{3} представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; **R**^{4} представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{13} представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных

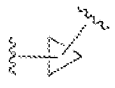
вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из -NH- и -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления **L2** представляет собой O. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXVI**) выбрано из соединений 261, 262, 296, 304, 306, 307, 311, 313, 315, 325, 326, 331, 338, 340, 342, 343, 348, 353, 354, 355, 369, 374-, 376, 475-481, 483, 485, 489, 490, 492, 493, , 495, 498, 504, 510, 512, 514 и 515 в таблице 1.

[00112] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

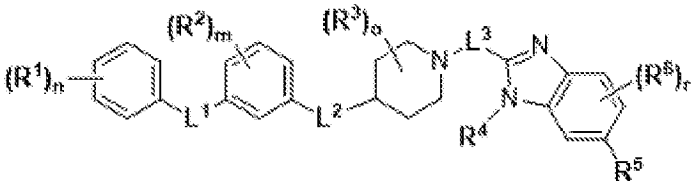


XXVII

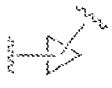
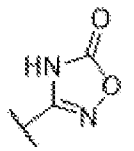
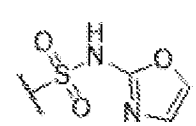
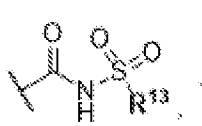
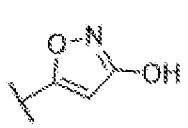
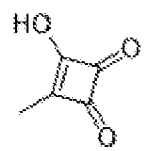
где **A** представляет собой -NMe_2 или -$N(CH_3)$циклогексан; **L**^{1} отсутствует; **W** представляет собой N, C**R**^{14}, или C; когда **W** представляет собой C**R**^{14}, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; **L**^{3} представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый **R**^{1} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{2} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; каждый **R**^{3} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и **R**^{11}**R**^{12}NCO-; **R**^{4} представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой

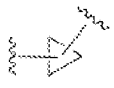
водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXVII**) выбрано из соединений **1** и **62** в таблице 1.

[00113] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXXIX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

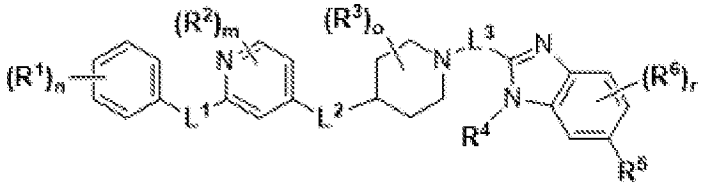


XXXIX

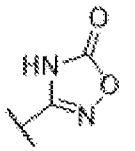
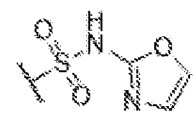
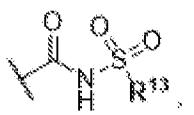
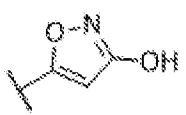
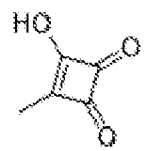
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SO_2NHMe, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$

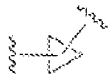
представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; и **r** равно целому числу от 0 до 3. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XXXIX**) выбрано из соединений **224**, **300**, **303**, **309**, **310**, **317** и **320** в таблице 1.

[00114] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XL**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

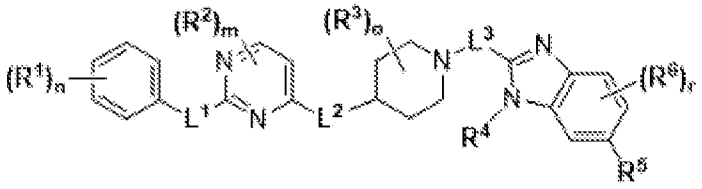


XL

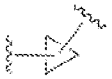
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила,

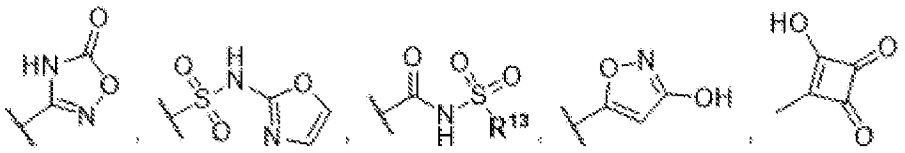
галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; и **r** равно целому числу от 0 до 3. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XL**) выбрано из соединений **302**, **325**, **336**, **344**, **359** и **365** в таблице 1.

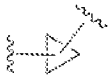
[00115] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



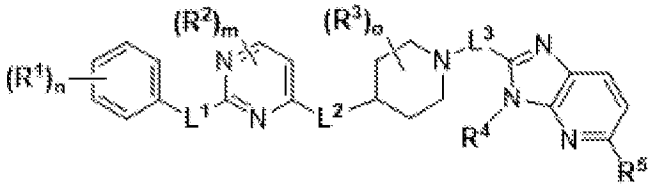
XLI

где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,



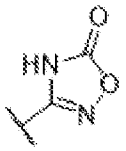
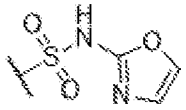
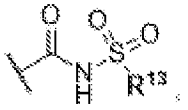
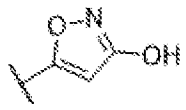
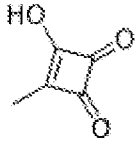
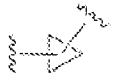
и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; и **r** равно целому числу от 0 до 3. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLI**) выбрано из соединений **302**, **325**, **336**, **344**, **359**, **365**, **478**, **482**, **484**, **494**, **496**, **500-503**, **505**, **508**, **509** и **511** в таблице 1.

[00116] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

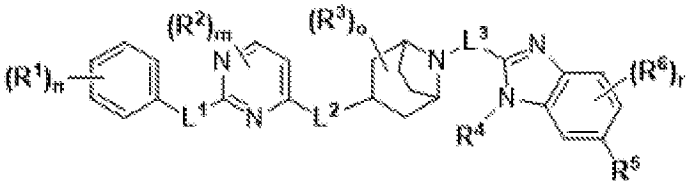


XLII

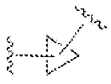
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный

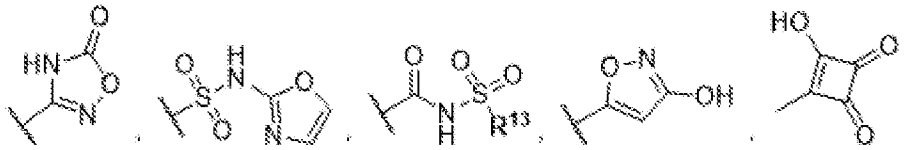
гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SO2NHMe, $-B(OH)_2$,      и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLII**) выбрано из соединений **370**, **371**, **373**, **375**, **377**, **378**, **486** и **513** в таблице 1.

[00117] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLIII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

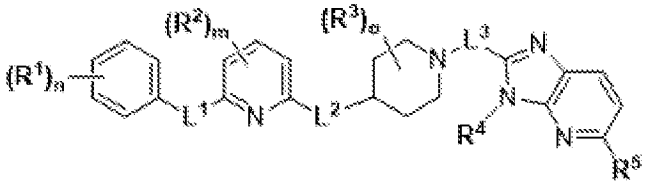


XLIII

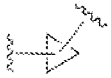
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$, или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен,

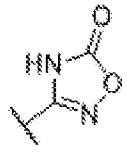
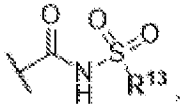
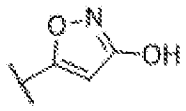
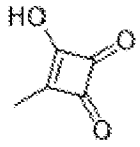
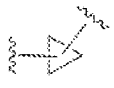
незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; **r** равно целому числу от 0 до 3. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления каждый $\mathbf{R^6}$ представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLIII**) выбрано из соединений 4**87** и **488** в таблице 1.

[00118] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

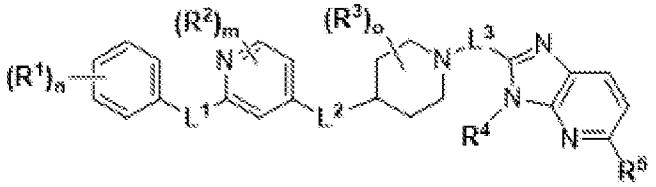


XLIV

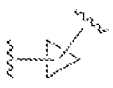
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо

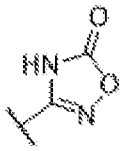
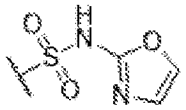
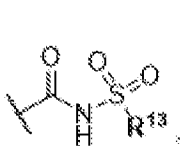
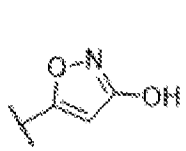
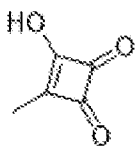
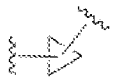
выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLIV**) представляет собой соединение **372** в таблице 1.

[00119] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLV**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

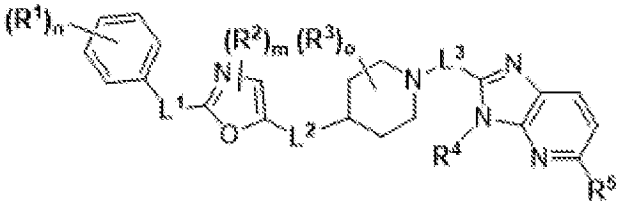


XLV

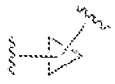
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо,

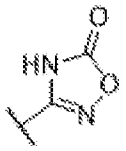
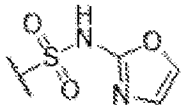
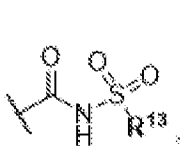
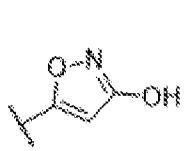
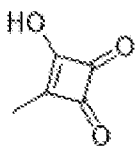
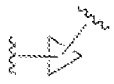
алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLV**) представляет собой соединение **379** в таблице 1.

[00120] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLVI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:

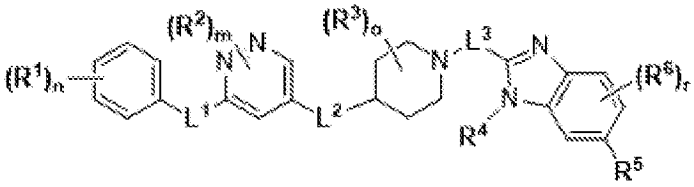


VLVI

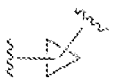
где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо,

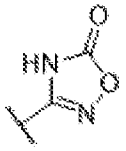
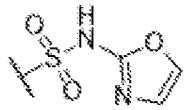
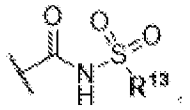
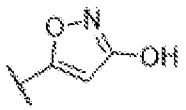
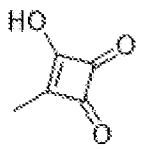
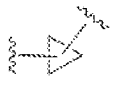
алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; $\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил; каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; и **o** равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLVI**) выбрано из соединений **125** и **129** в таблице 1.

[00121] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XLI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров:



XLVII

где $\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -OC(H, Me)-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -$N(Me)CH_2$- и -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -NH-, -N(Me)-, и  ; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-; каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси, и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил,

незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероциклоалкил; **R**^{5} выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -$C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила; каждый **R**^{6} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, **R**^{11}**R**^{12}NCO-, и **R**^{11}**R**^{12}N-; каждый **R**^{11} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{12} представляет собой водород или алкил; каждый **R**^{13} представляет собой водород или алкил; **n** равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому числу от 0 до 4; и **r** равно целому числу от 0 до 3. В определенных вариантах осуществления **L**^{2} выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)- и  . В определенных вариантах осуществления каждый **R**^{6} независимо выбран из группы, состоящей из F и метила. В определенных вариантах осуществления каждый **R**^{6} представляет собой F. В определенных вариантах осуществления каждый **R**^{6} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (**XLVII**) представляет собой соединение **491** в таблице 1.

[00122] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляет собой H или F.

[00123] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **m** равно 0; и **o** равно 0.

[00124] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **W** представляет собой N или CH.

[00125] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **W** представляет собой C.

[00126] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **W** представляет собой CH.

[00127] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **W** представляет собой N.

[00128] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **W** представляет собой C**R**^{14}.

[00129] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} выбран из группы, состоящей из оксетан-2-ил-метила, (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метила, оксетан-3-ил-метила и 1,3-оксазол-2-ил-метила.

[00130] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} выбран из группы, состоящей из оксетан-2-ил-метила и (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метила.

[00131] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} представляет собой оксетан-2-ил-метил.

[00132] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил.

[00133] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил.

[00134] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **R**^{4} выбран из группы, состоящей из (S)-бута-4-ил-1,3-диола, бутан-1-ил-она, 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метила, 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метила, 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метила, изоксазол-5-ил-метила, (1-метил-1H-

имидазол-5-ил)-метила, 1-метокси-циклопроп-1-ил-метила, метоксиэтан-2-ила, 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метила и 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метила.

[00135] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой H.

[00136] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из оксетан-3-ил-метила и 1,3-оксазол-2-ил-метила.

[00137] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) и (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-оксетан-3-ил-метил.

[00138] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) и (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил.

[00139] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH, или -COOMe.

[00140] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH

[00141] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил.

[00142] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил.

[00143] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$, -C(O)-, или $-SO_2-$.

[00144] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или

смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой связь, -C(O)-, -CH_2-, -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-. -CHF- или -CH(OH)-.

[00145] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH= или -O-.

[00146] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-, -CHF- или -CH(OH)-.

[00147] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH- или -N(Me)-.

[00148] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой связь.

[00149] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-.

[00150] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-.

[00151] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-.

[00152] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формул (**XXX**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O- или -OCH_2-.

[00153] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O- или -OCH_2.

[00154] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2- или -CO -.

[00155] В определенных вариантах осуществления в данном документе

предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-.

[00156] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-.

[00157] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2-.

[00158] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-.

[00159] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-.

[00160] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-.

[00161] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-.

[00162] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-.

[00163] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-.

[00164] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NHCH_2-.

[00165] В определенных вариантах осуществления в данном документе

предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-.

[00166] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-.

[00167] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), а (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLICI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой $-CH_2-$; L^3 представляет собой $-CH_2-$; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой $-CH_2-$; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой $-SO_2-$; L^3 представляет собой $-CH_2-$; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой $-CH_2-$; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой $-SO_2-$; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -O-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой $-CH_2-$; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$

представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -

$C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIIV**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**)

или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00168] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH--; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)- -; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и

$\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер,

стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00169] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)- ; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CH_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CH_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой -

CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$;

$\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет

собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00170] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет

собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления

любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$

представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил,

например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00171] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$

представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-

ил)-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый**R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -SO_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -N(Me)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(O)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -CH_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -SO_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-

; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-

1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00172] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из

формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и каждый $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и каждый $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет

собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

R^4 представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) **R^4** представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) **R^4** представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) **R^4** представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) **R^4** представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **R^4** представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **L^2** представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где **L^2** представляет собой -N(Me)-.

[00173] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L^1** представляет собой -$NHCH_2$-; и **L^2** представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -

$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-

1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00174] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления

любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой

-N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00175] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), а (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; и каждый R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -CH_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OC(H, Me)-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой

-CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой

(1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления

любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00176] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$

и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00177] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из

формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет

собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00178] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила.

[00179] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-SO_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$

представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-

тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном

документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00180] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CH_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -C(H)=; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -SO_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -C(O)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CH_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-

ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**)

- (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00181] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет

собой -C(O)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -CH_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -SO_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -N(Me)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(O)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -CH_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -C(H)=; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -SO_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -N(Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3}

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет

собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-

(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), ,(**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00182] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$

представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой

оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-

тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$

представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00183] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и

$\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления

согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) -

(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00184] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. . В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-

ил. . В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00185] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H,

Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$

представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет

собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00186] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет

собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой

1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -SO_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-

ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00187] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLIII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$

представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), v$\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00188] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**),(**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-, каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -

CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-;

$\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00189] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -OCH_2-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$

представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-

оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00190] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и

$\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-

метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**) (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), ,(**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00191] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-

тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет

собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления

любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00192] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(ME)-; и $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$

представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления

любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$

представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00193] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-

метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; и R^4 представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1

представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-

1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-NHCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**) (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00194] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$N(Me)CH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет

собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$

представляет собой -CH_2-; каждый$\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В

определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$

представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00195] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)- и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-

тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$

представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из

формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00196] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; и каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$

представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$

представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-

; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00197] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ каждый представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил,

например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления

согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном

документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00198] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-, каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и

$\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$; $\mathbf{L^2}$

представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**)

- (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00199] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-OCH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**)

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-

тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00200] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -NH-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет

собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00201] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**),

(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой

оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -CN, $-C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой

азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**) и (**XXXI**) $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение

любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00202] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**),

$\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и

$\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$

представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-

(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00203] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул

(**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CHF-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CH(OH)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -NH-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -N(Me)-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой оксетан-3-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -O-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CF_2-; L^3 представляет собой -CH_2-; каждый R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и R^5 представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), L^1 представляет собой -$NHCH_2$-; L^2 представляет собой -CHF-;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -$NHCH_2$-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -$C(O)NMe_2$, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -

CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) -

(**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**),

(**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)CH_2-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных

вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00204] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют

собой H; и **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -CHF-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; и **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -CH(OH)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; и **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; и **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -N(Me)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; и **R**^{4} представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -O-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -CF_2-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -CHF-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -CH(OH)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -NH-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), **L**^{1} представляет собой -OC(H, Me)-; **L**^{2} представляет собой -N(Me)-; **L**^{3} представляет собой -CH_2-; каждый **R**^{2} и **R**^{3} представляют собой H; **R**^{4} представляет собой оксетан-3-ил-метил; и **R**^{5} представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-CF_2-$; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил;

и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В

определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

[00205] В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах

осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; и $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; ; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**),

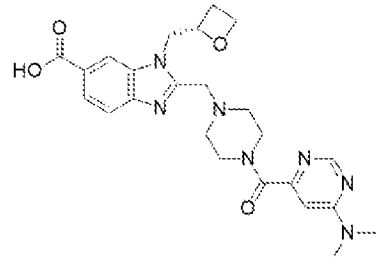
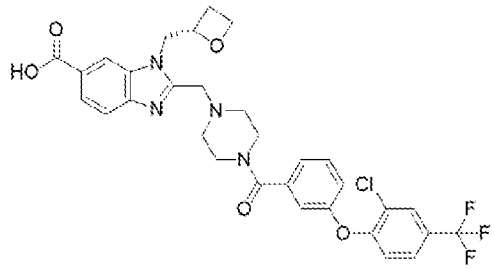
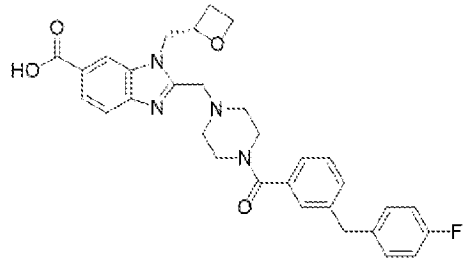
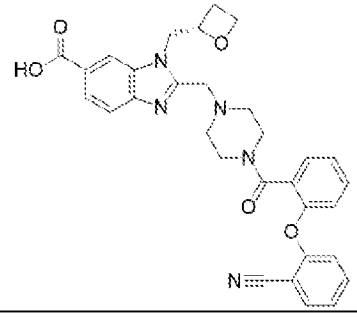
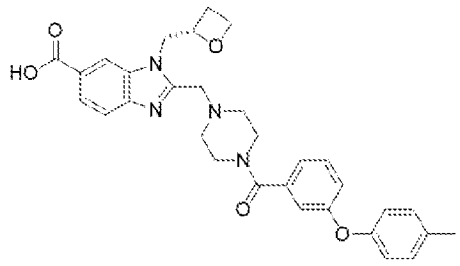
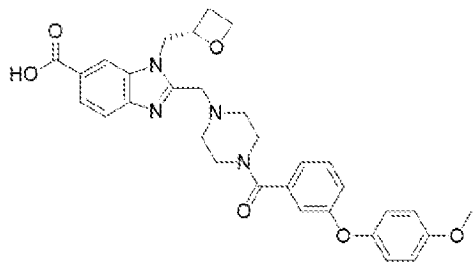
(**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-3-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -O-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-;

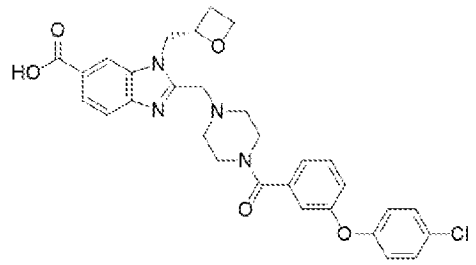
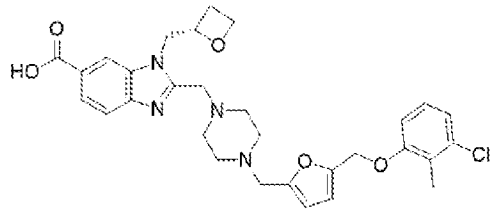
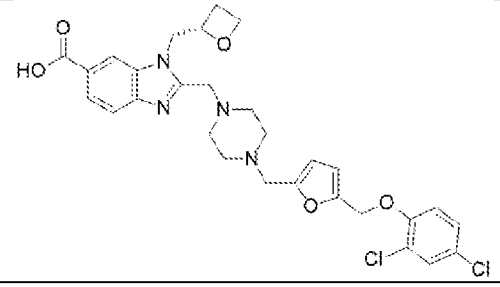
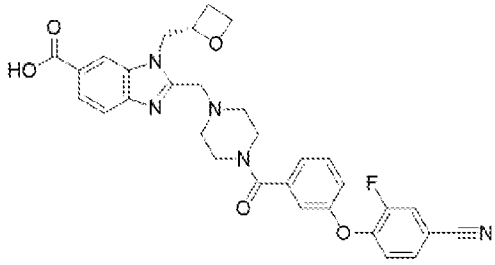
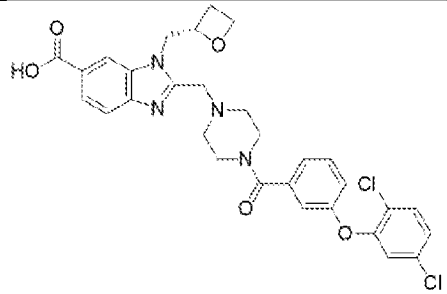
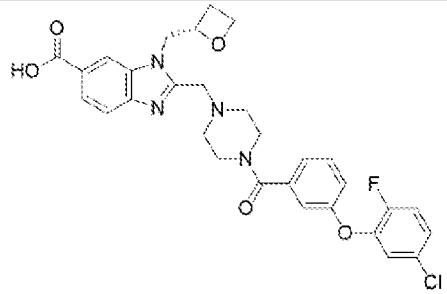
каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CHF-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH(OH)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{L^1}$ представляет собой -SO_2NH-; $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-; $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-; каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляют собой H; $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил; и $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил, например 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил. В любом варианте осуществления согласно данному параграфу $\mathbf{R^1}$ может быть выбран из H, Cl, F, Me, -CF_3, -OMe, -CN, -C(O)NMe_2, алкила, пропила, изопропила и циклопропила. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3S)-азетидин-3-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (S)-бута-4-ил-1,3-диол. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой бутан-1-ил-он. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**)

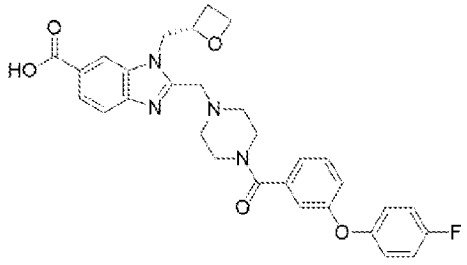
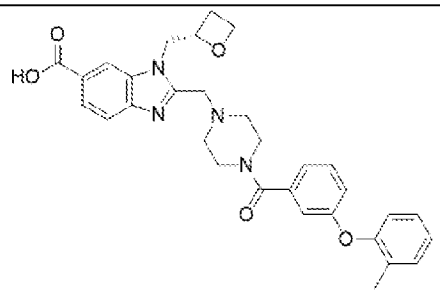
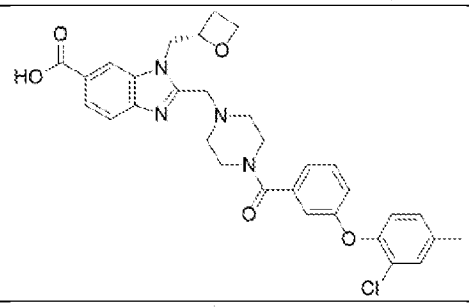
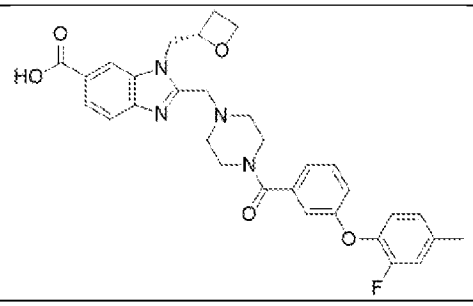
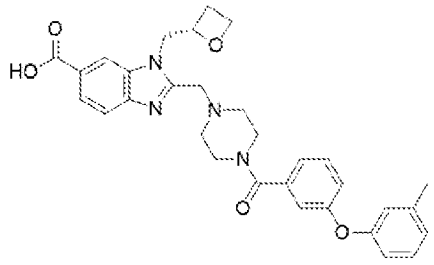
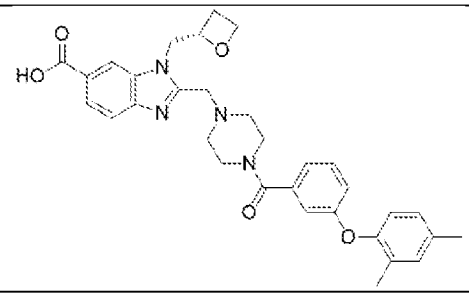
и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой изоксазол-5-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул(**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-метокси-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой метоксиэтан-2-ил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил. В определенных вариантах осуществления любой из формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), $\mathbf{R^4}$ представляет собой 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -NH-. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение любой из формул (**I**) - (**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**) или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -N(Me)-.

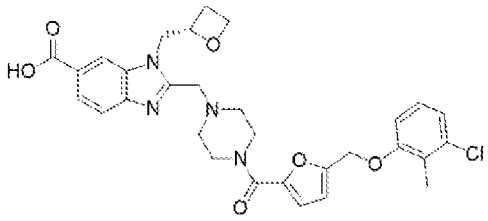
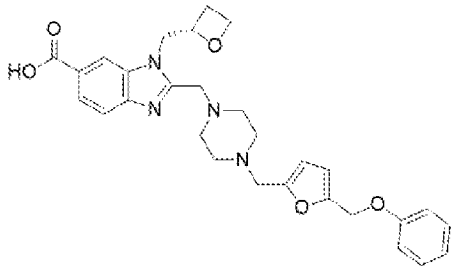
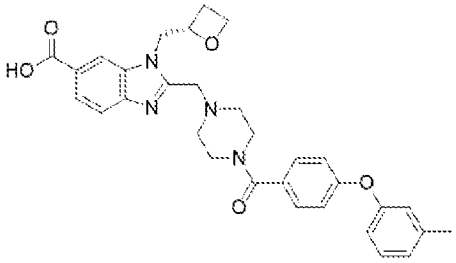
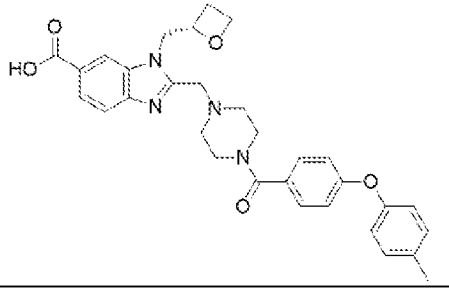
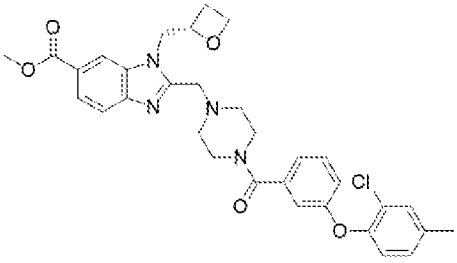
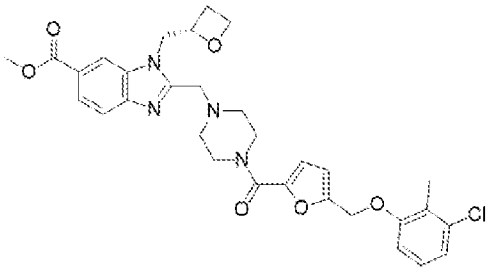
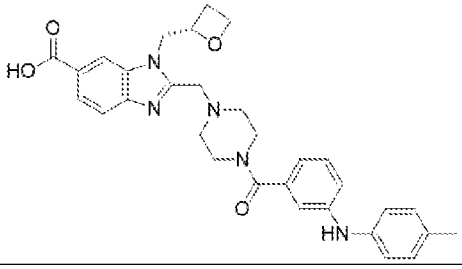
[00206] В определенных вариантах осуществления предложено соединение из таблицы 1 ниже или его фармацевтическая соль, таутомер, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров.

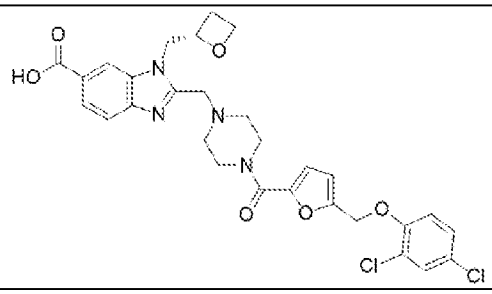
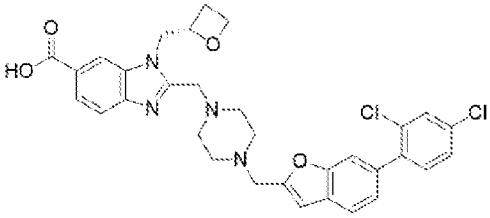
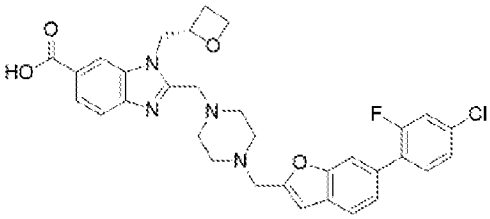
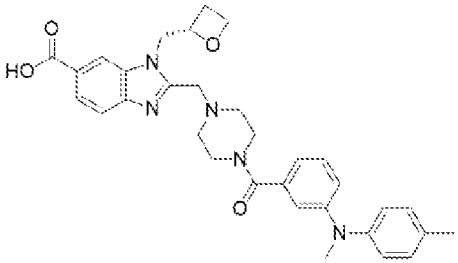
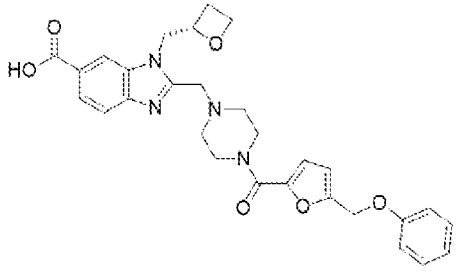
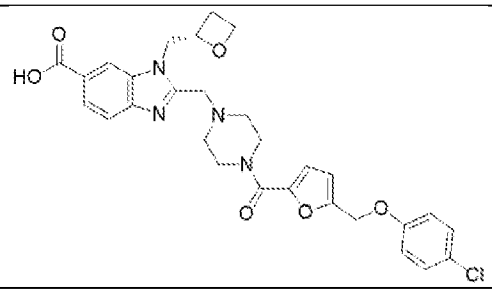
Соединение	**Структура**	**IUPAC**

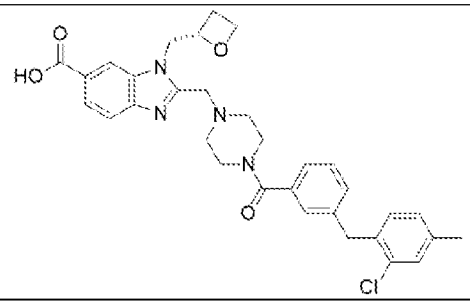
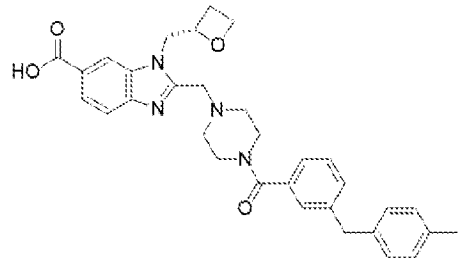
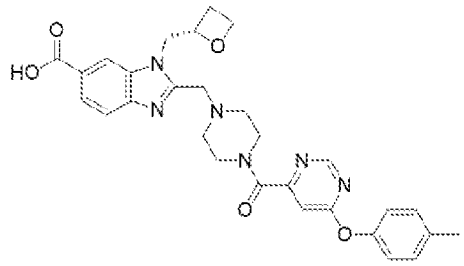
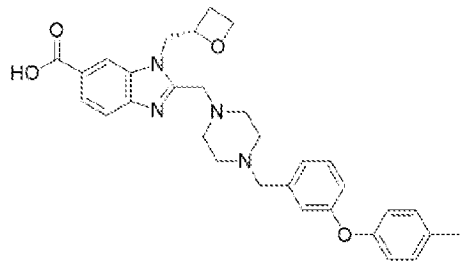
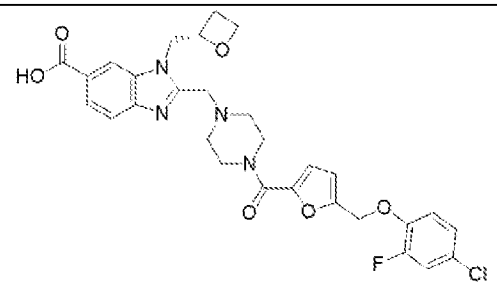
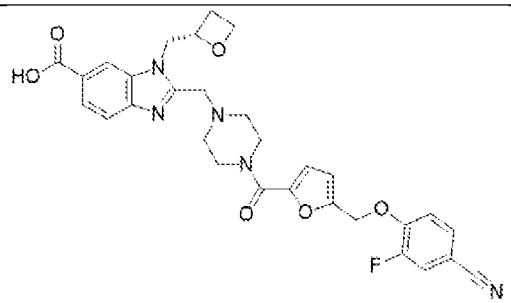
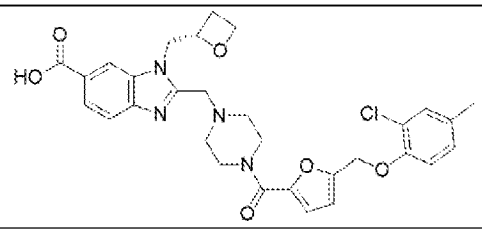
1		2-({4-[6-(диметиламино)пиримидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
2		2-[(4-{3-[2-хлор-4-(трифторметил)феноксибензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
3		2-[(4-{3-[(4-фторфенил)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
4		2-({4-[2-(2-цианофенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
5		2-({4-[3-(4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
6		2-({4-[3-(4-метоксифенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

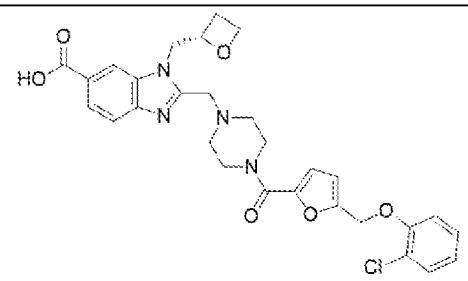
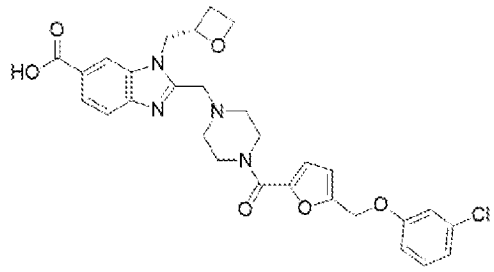
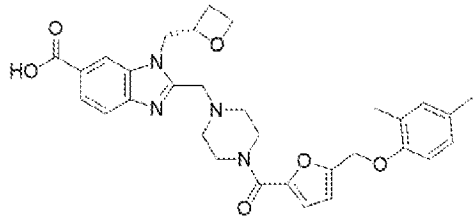
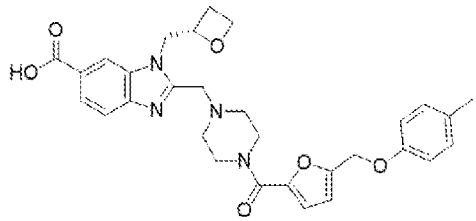
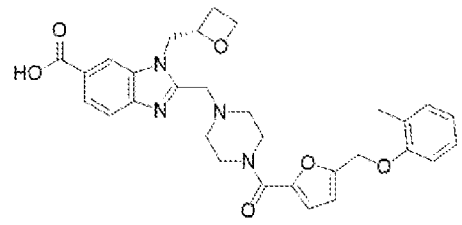
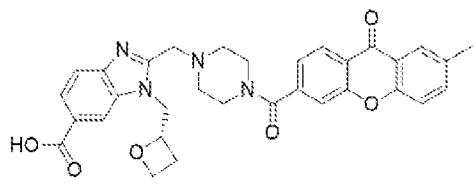
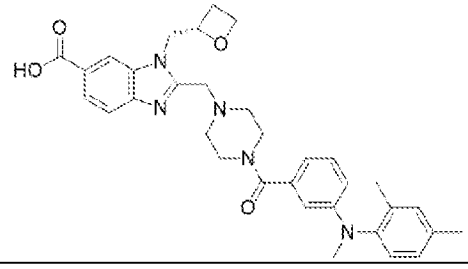
7		2-({4-[3-(4-хлорфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
8		2-{[4-({5-[(3-хлор-2-метилфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
9		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
10		2-({4-[3-(4-циано-2-фторфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
11		2-({4-[3-(2,5-дихлорфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
12		2-({4-[3-(5-хлор-2-фторфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

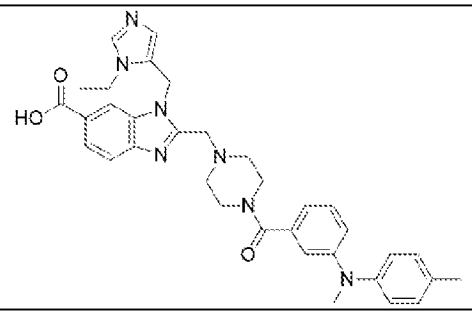
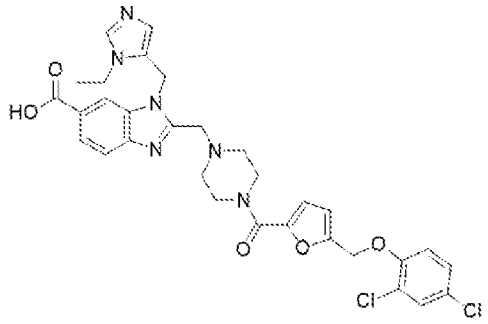
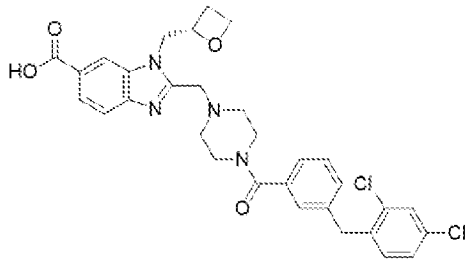
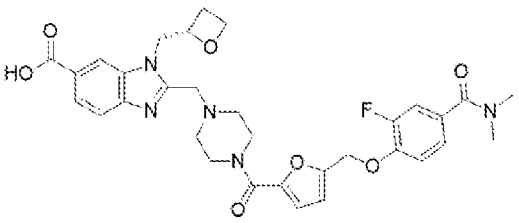
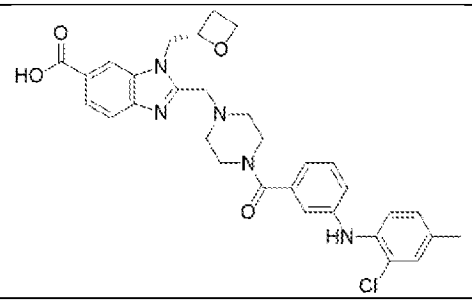
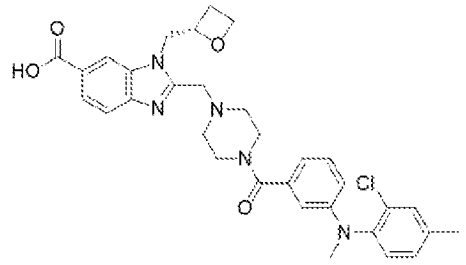
13		2-({4-[3-(4-фторфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
14		2-({4-[3-(2-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
15		2-({4-[3-(2-хлор-4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
16		2-({4-[3-(2-фтор-4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
17		2-({4-[3-(3-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
18		2-({4-[3-(2,4-диметилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

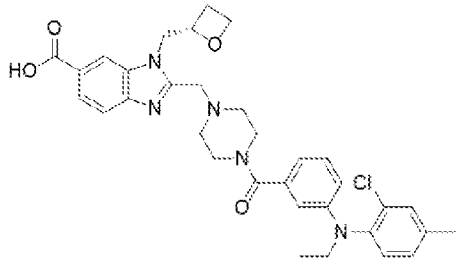
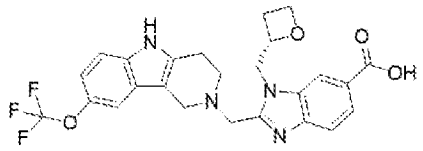
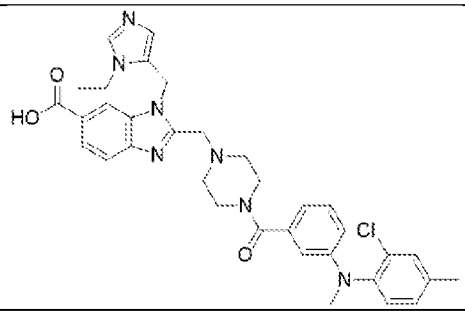
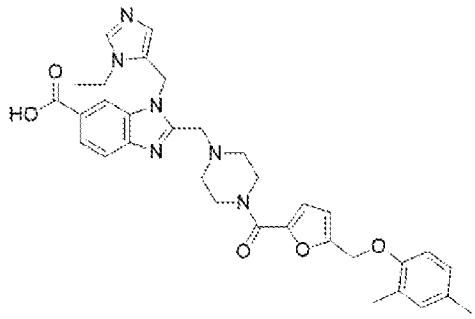
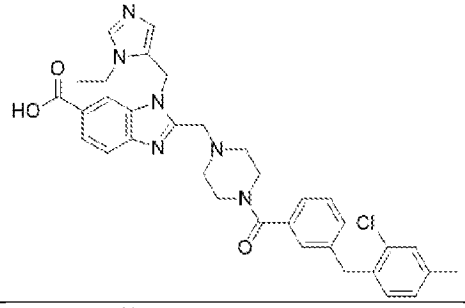
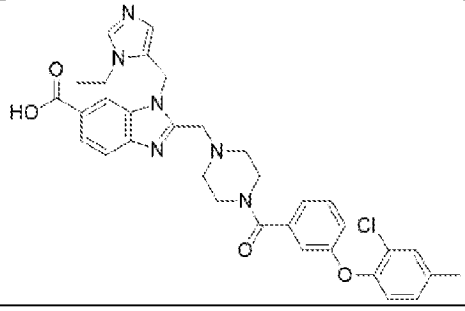
19		2-[(4-{5-[(3-хлор-2-метилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
20		1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-2-[(4-{[5-(феноксиметил)фуран-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
21		2-({4-[4-(3-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
22		2-({4-[4-(4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
23		метил-2-({4-[3-(2-хлор-4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат
24		метил-2-[(4-{5-[(3-хлор-2-метилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат
25		2-[(4-{3-[(4-метилфенил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-

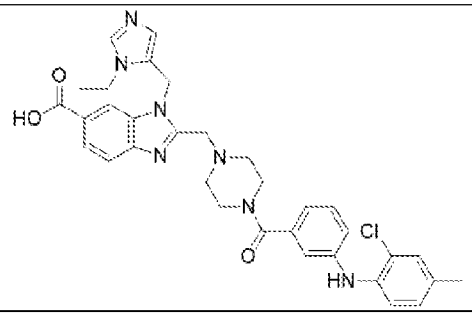
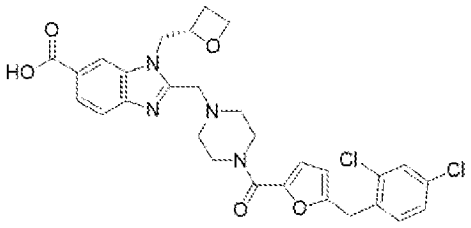
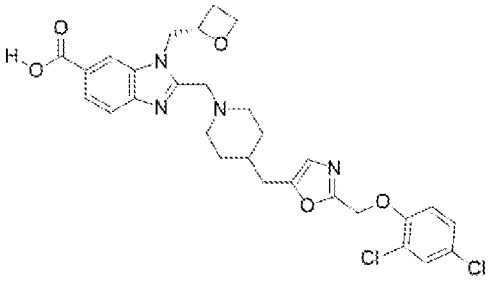
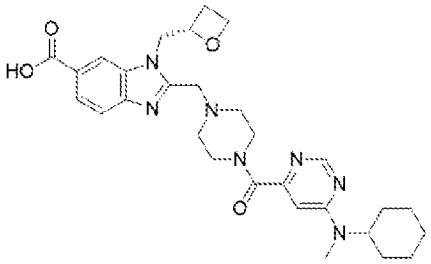
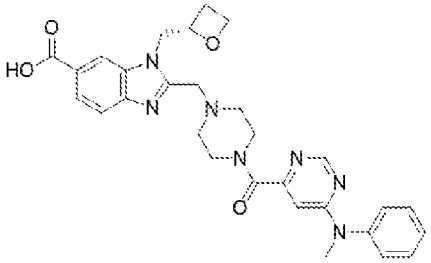
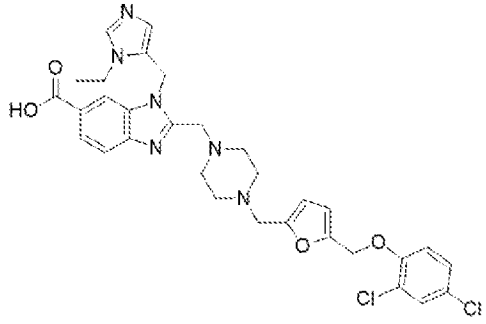
		карбоновая кислота
26		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
27		2-[(4-{[6-(2,4-дихлорфенил)-1-бензофуран-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
28		2-[(4-{[6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-бензофуран-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
29		2-[(4-{3-[метил(4-метилфенил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
30		1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-2-({4-[5-(феноксиметил)фуран-2-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
31		2-[(4-{5-[(4-хлорфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

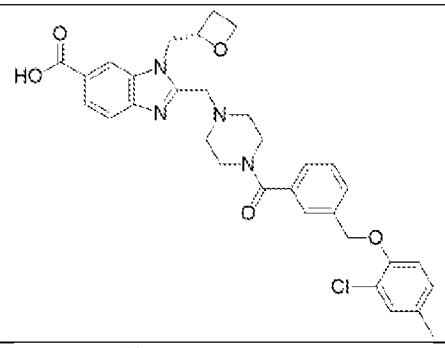
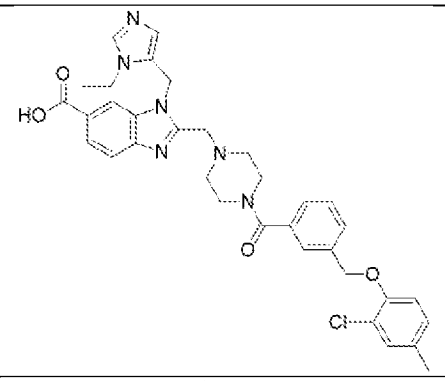
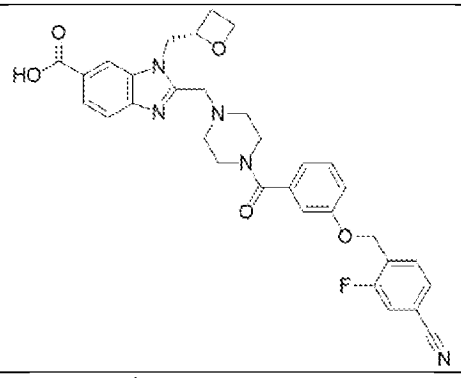
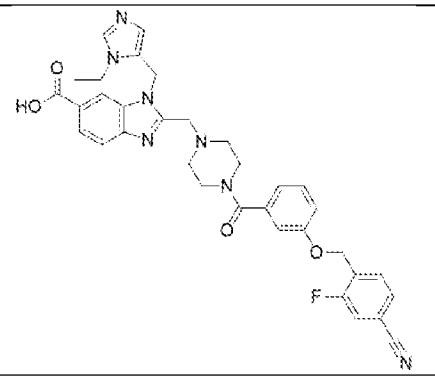
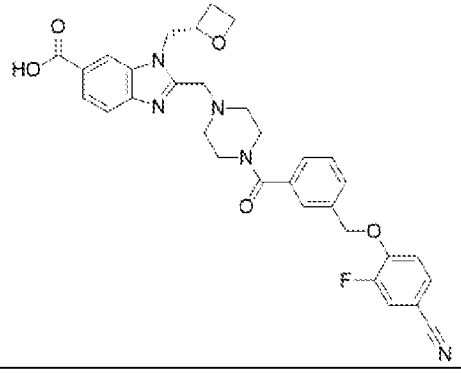
32		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
33		2-[(4-{3-[(4-метилфенил)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
34		2-({4-[6-(4-метилфенокси)пиримидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
35		2-[(4-{[3-(4-метилфенокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
36		2-[(4-{5-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
37		2-[(4-{5-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
38		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-

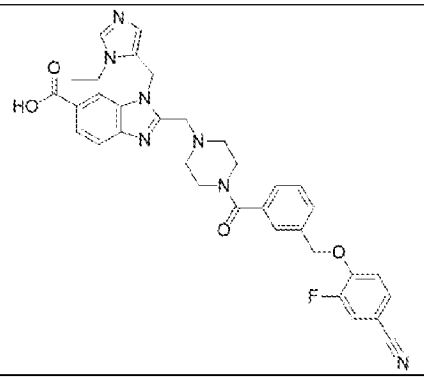
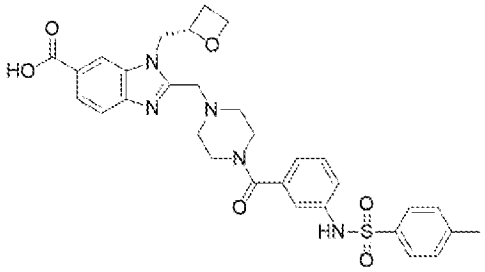
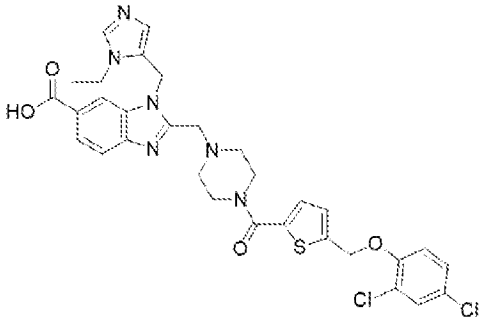
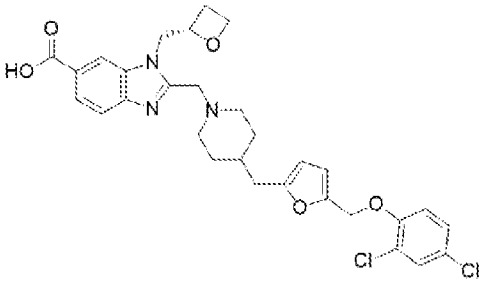
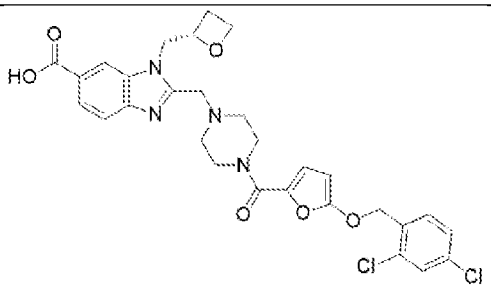
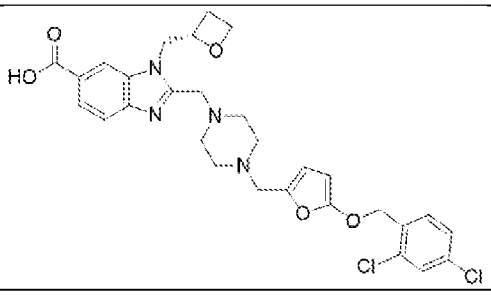
		бензодиазол-6-карбоновая кислота
39		2-[(4-{5-[(2-хлорфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
40		2-[(4-{5-[(3-хлорфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
41		2-[(4-{5-[(2,4-диметилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
42		2-[(4-{5-[(4-метилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
43		2-[(4-{5-[(2-метилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
44		2-{[4-(7-метил-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
45		2-[(4-{3-[(2,4-диметилфенил)(метил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-

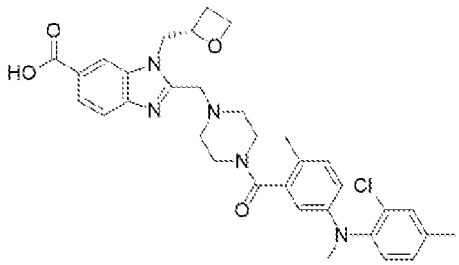
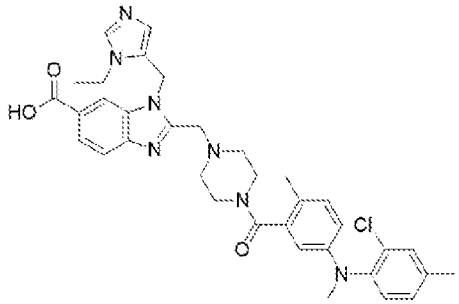
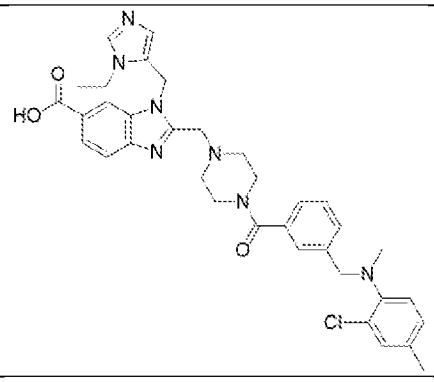
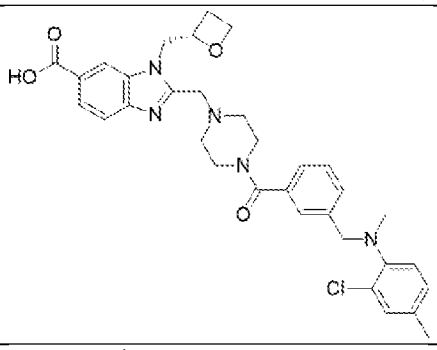
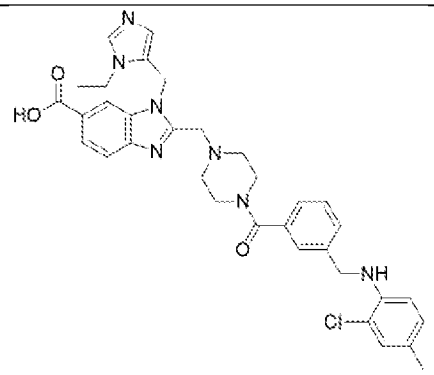
		бензодиазол-6-карбоновая кислота
46		1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-2-[(4-{3-[метил(4-метилфенил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
47		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
48		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенил)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
49		2-{[4-(5-{[4-(диметилкарбамоил)-2-фторфенокси]метил}фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
50		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
51		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

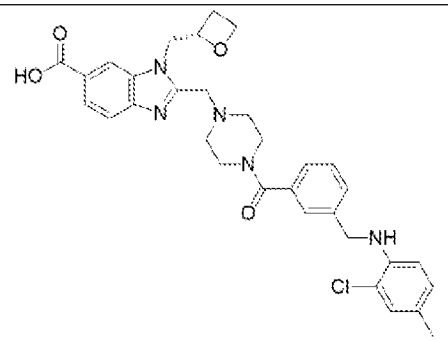
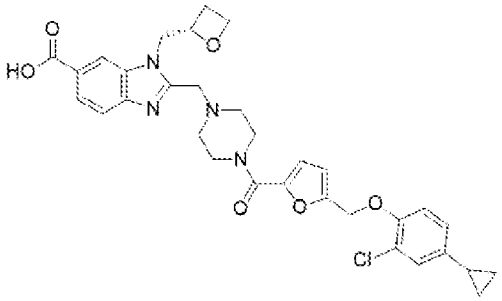
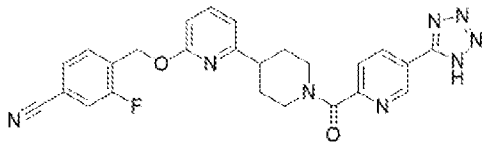
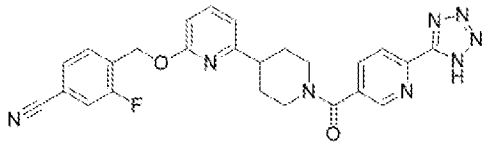
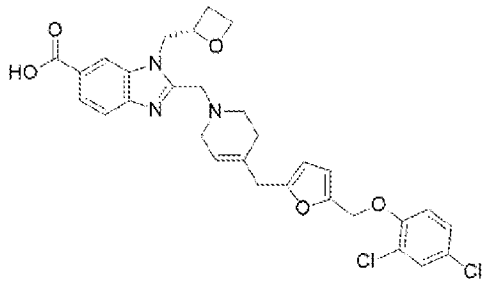
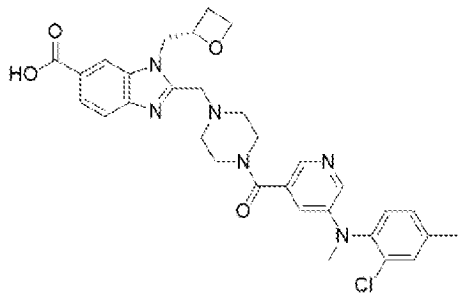
52		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(этил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
53		1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-2-{[8-(трифторметокси)-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
54		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
55		2-[(4-{5-[(2,4-диметилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
56		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
57		2-({4-[3-(2-хлор-4-метилфенокси)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

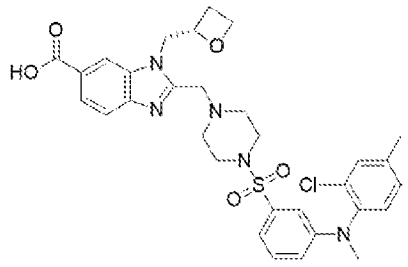
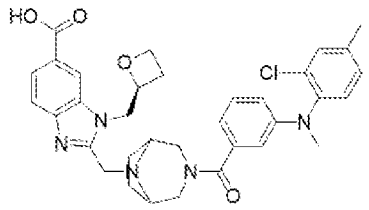
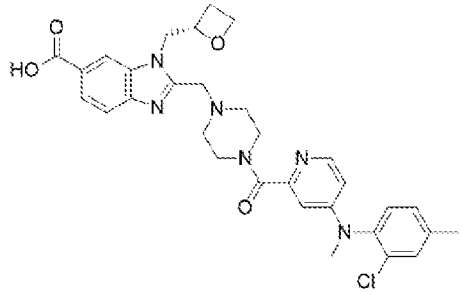
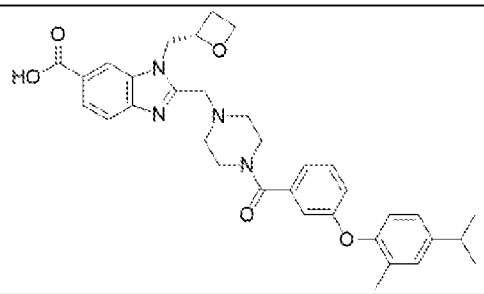
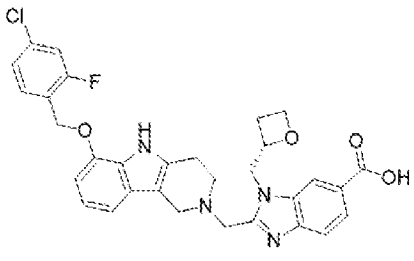
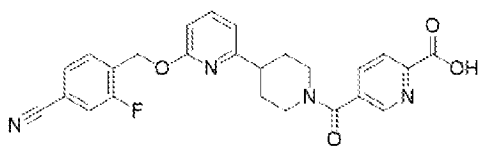
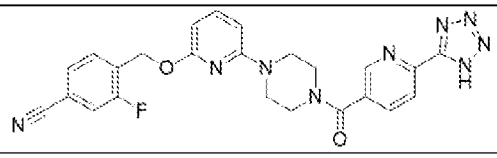
58		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
59		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенил)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
60		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
61		2-[(4-{6-[циклогексил(метил)амино]пиримидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
62		2-[(4-{6-[метил(фенил)амино]пиримидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
63		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

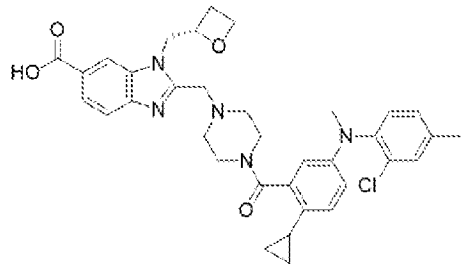
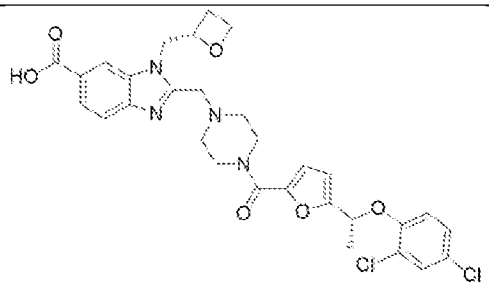
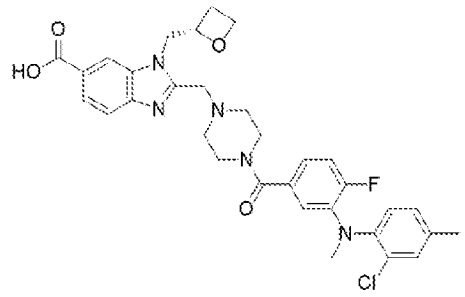
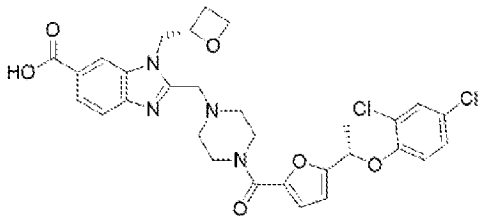
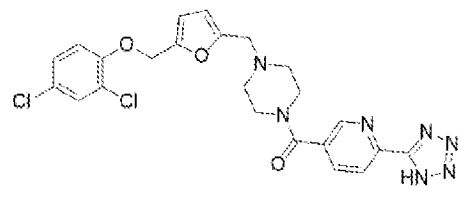
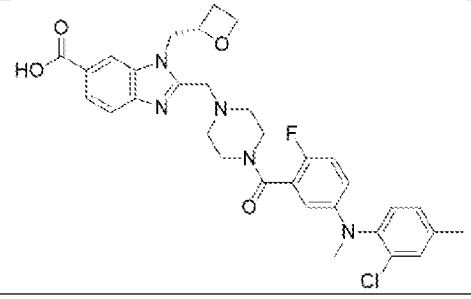
64		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
65		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
66		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
67		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
68		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

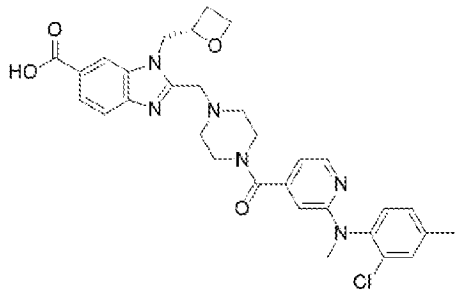
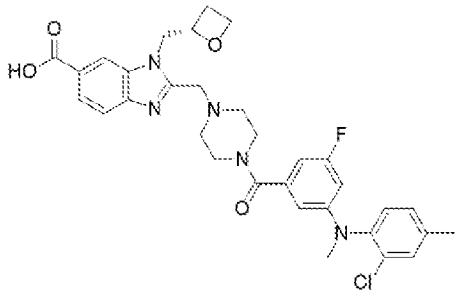
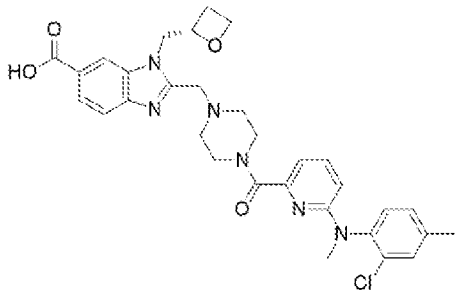
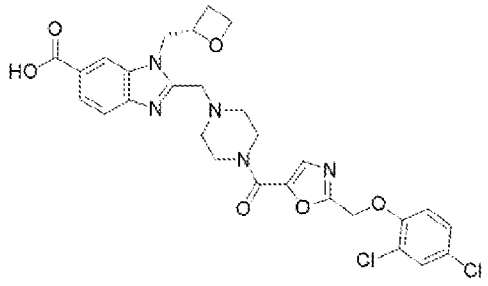
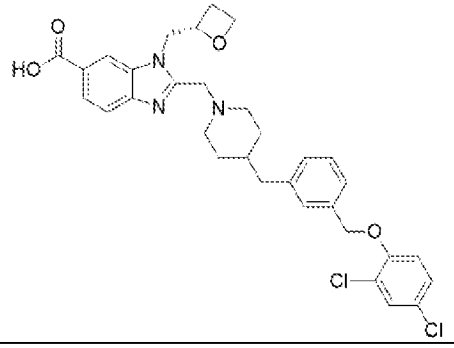
69		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
70		2-({4-[3-(4-метилбензолсульфонамидо)бензоил]пиперазин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
71		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]тиофен-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
72		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
73		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенил)метокси]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
74		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенил)метокси]фуран-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

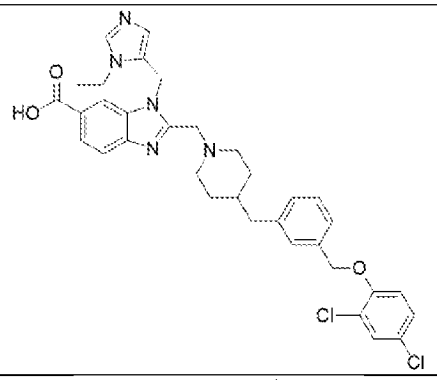
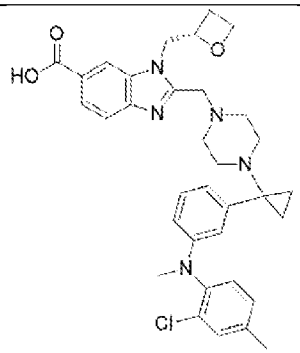
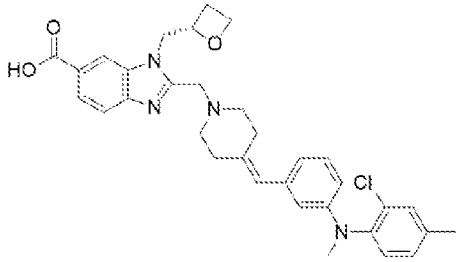
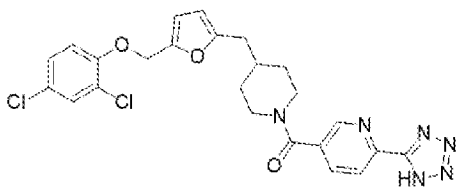
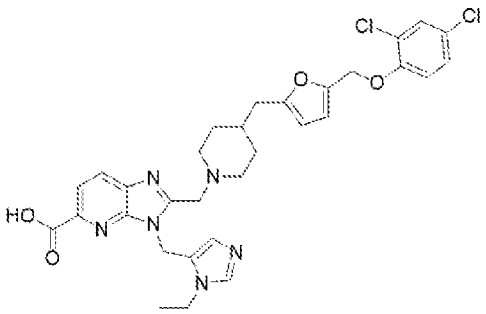
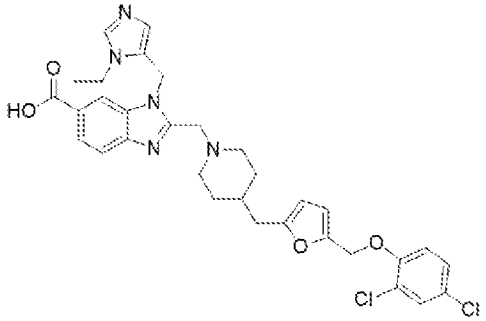
75		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-2-метилбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
76		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-2-метилбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
77		2-{[4-(3-{[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]метил}бензоил)пиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
78		2-{[4-(3-{[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]метил}бензоил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
79		2-{[4-(3-{[(2-хлор-4-метилфенил)амино]метил}бензоил)пиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

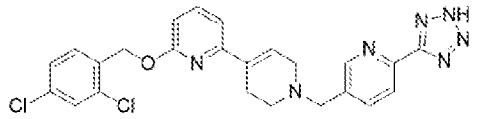
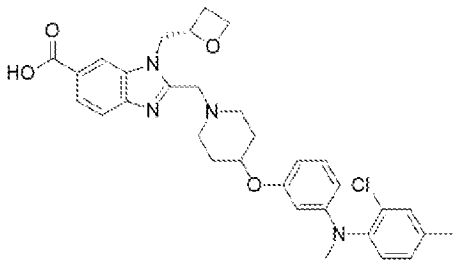
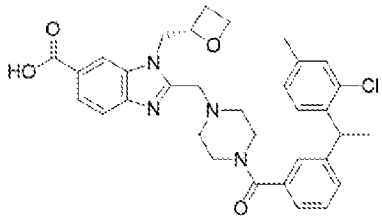
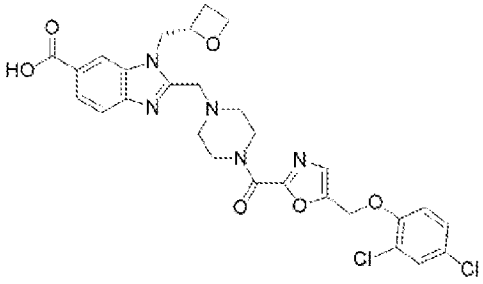
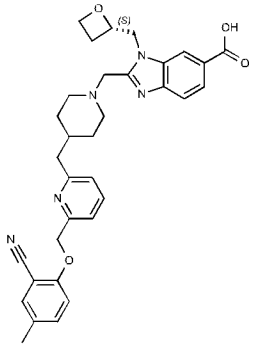
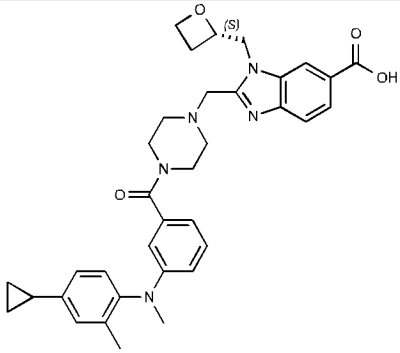
80		2-{[4-(3-{[(2-хлор-4-метилфенил)амино]метил}бензоил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
81		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
82		3-фтор-4-{[(6-{1-[5-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-ил)окси]метил}бензонитрил
83		3-фтор-4-{[(6-{1-[6-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-ил)окси]метил}бензонитрил
84		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
85		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]пиридин-3-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

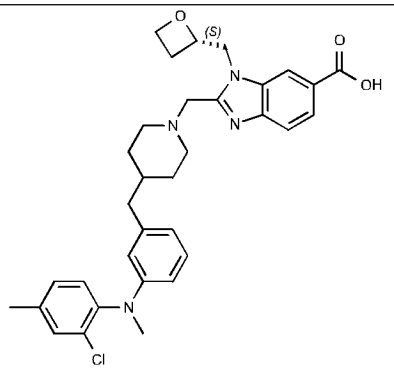
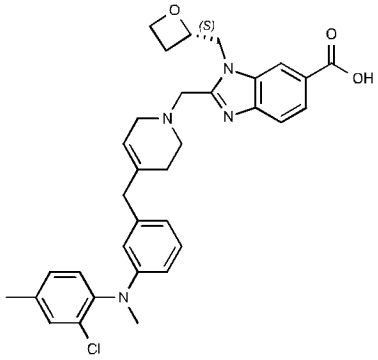
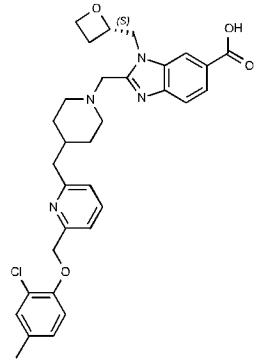
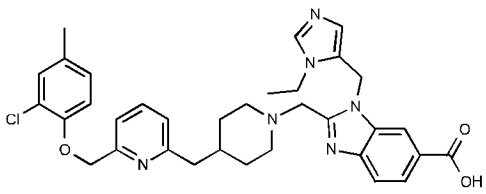
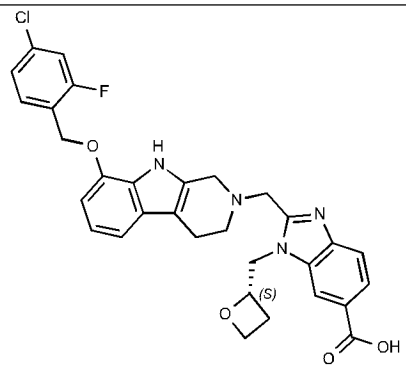
86		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]бензолсульфонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
87		2-[(3-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]бензоил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
88		2-[(4-{4-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]пиридин-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
89		2-[(4-{3-[2-метил-4-(пропан-2-ил)феноксиметил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
90		2-({6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
91		5-(4-{6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-карбоновая кислота
92		3-фтор-4-{[(6-{4-[6-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-

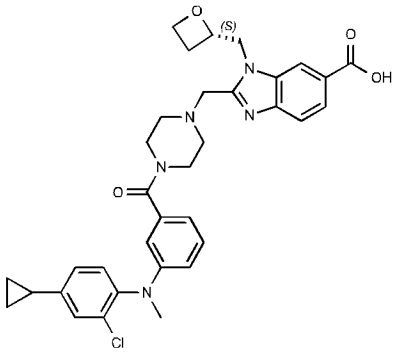
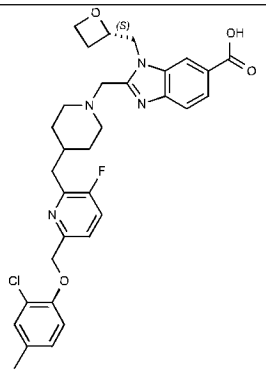
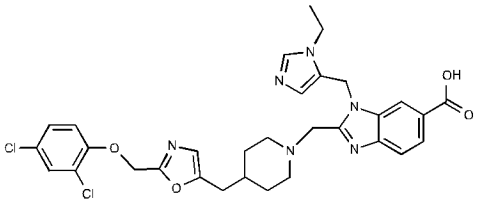
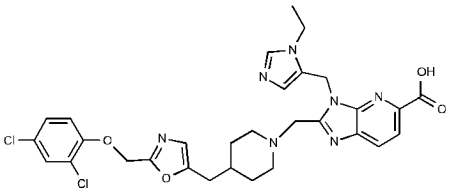
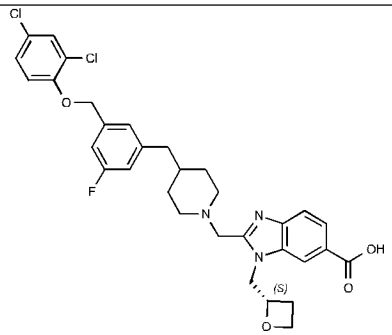
		карбонил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-ил)окси]метил}бензонитрил
93		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-2-циклопропилбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
94		2-[(4-{5-[(1R*)-1-(2,4-дихлорфенокси)этил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
95		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-4-фторбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
96		2-[(4-{5-[(1S)-1-(2,4-дихлорфенокси)этил]фуран-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
97		1-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)-4-[6-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-карбонил]пиперазин
98		2-[(4-{5-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-2-фторбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-

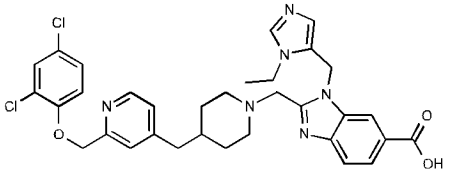
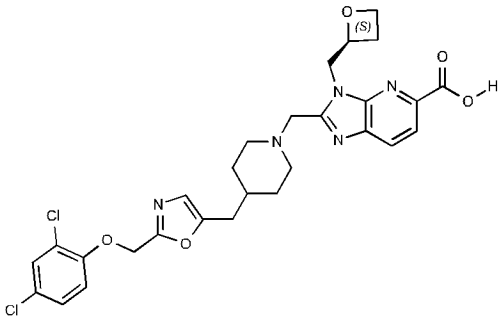
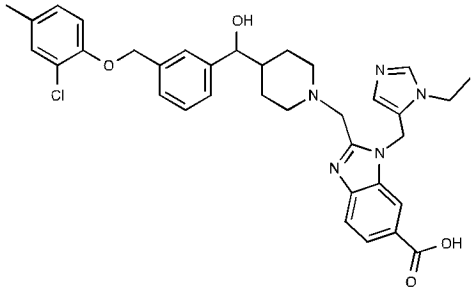
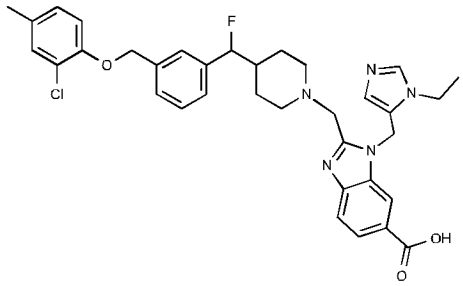
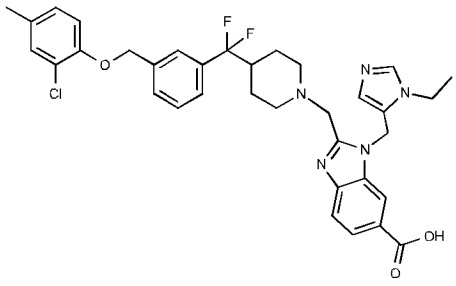
		карбоновая кислота
99		2-[(4-{2-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]пиридин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
100		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]-5-фторбензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
101		2-[(4-{6-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]пиридин-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
102		2-[(4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
103		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

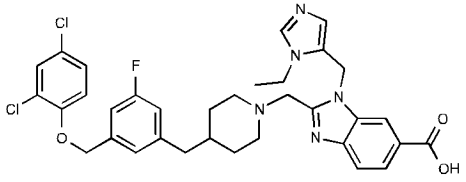
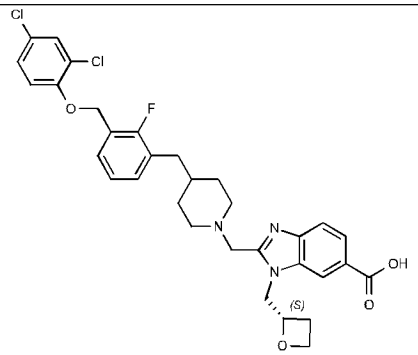
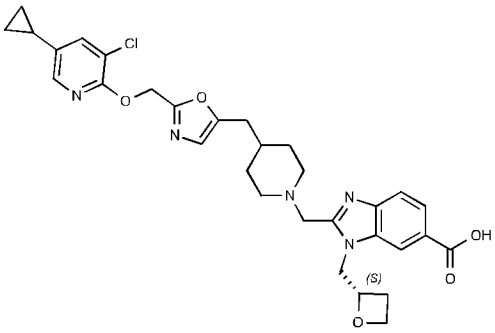
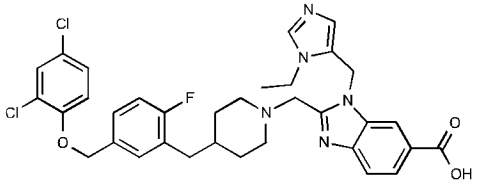
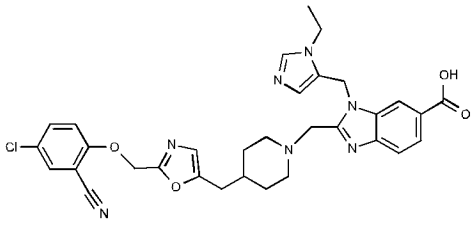
104		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
105		2-{[4-(1-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенил}циклопропил)пиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
106		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенил}метилиден)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
107		5-[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин
108		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-3-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
109		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фуран-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

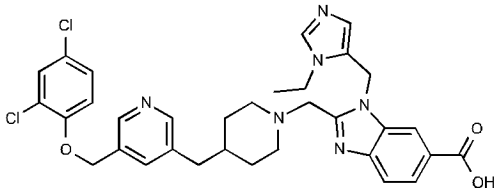
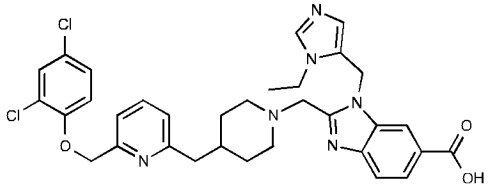
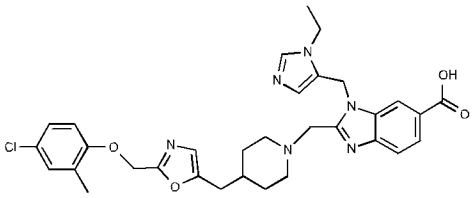
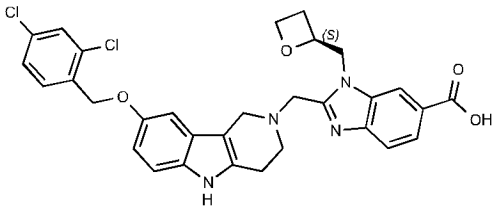
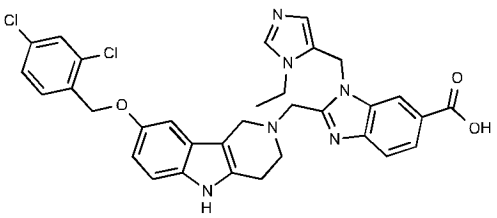
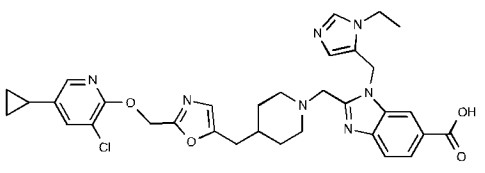
110		6-[(2,4-дихлорфенил)метокси]-1'-{[6-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил]метил}-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридин
111		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
112		2-[(4-{3-[1-(2-хлор-4-метилфенил)этил]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
113		2-[(4-{5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-2-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
114		2-{[4-({6-[(2-циано-4-метилфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
115		2-[(4-{3-[(4-циклопропил-2-метилфенил)(метил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

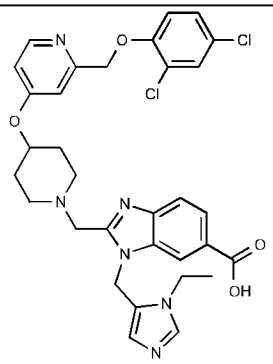
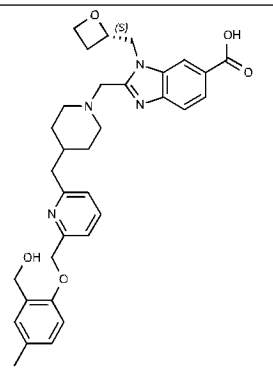
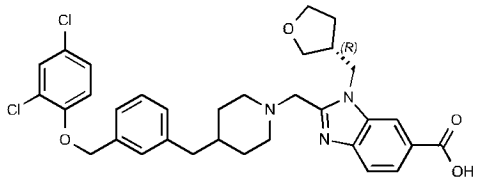
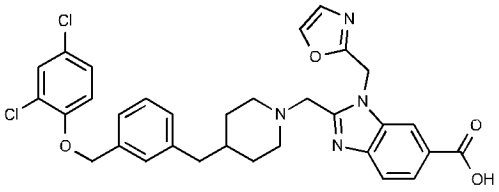
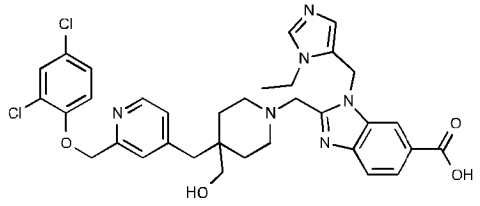
116		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
117		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенил}метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
118		2-{[4-({6-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
120		2-{[4-({6-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
121		2-({8-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-1H,2H,3H,4H,9H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

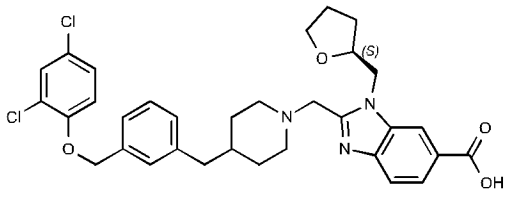
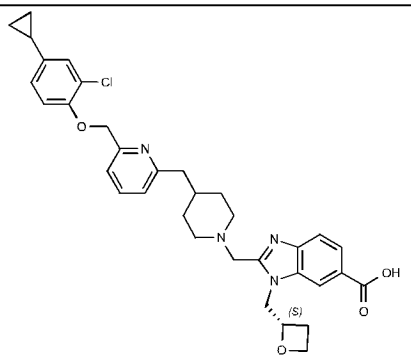
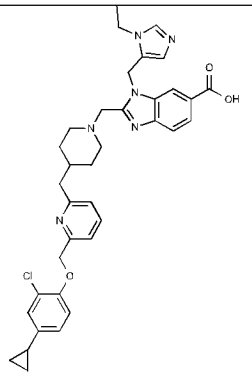
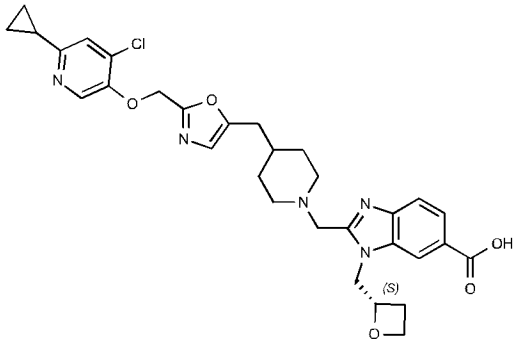
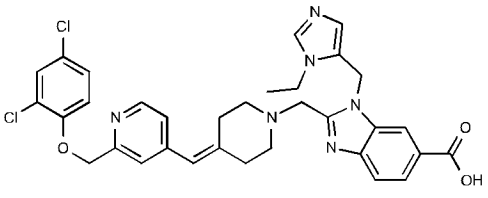
122		2-[(4-{3-[(2-хлор-4-циклопропилфенил)(метил)амино]бензоил}пиперазин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
123		2-{[4-({6-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]-3-фторпиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
124		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
125		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-3-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
126		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-5-фторфенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

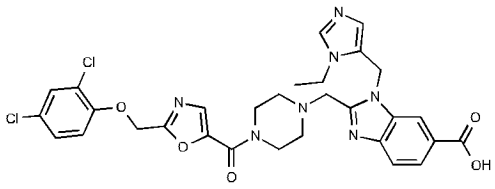
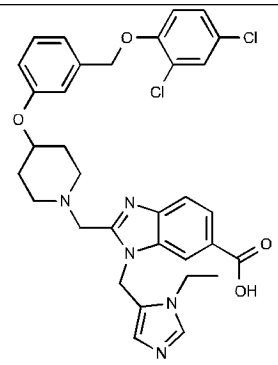
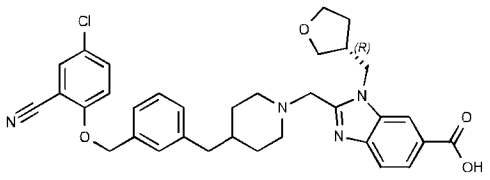
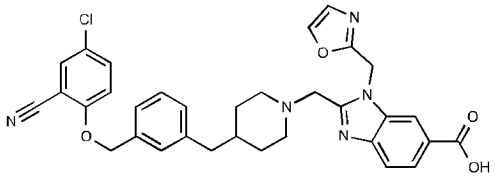
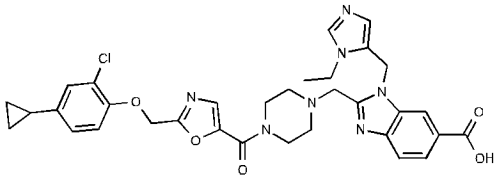
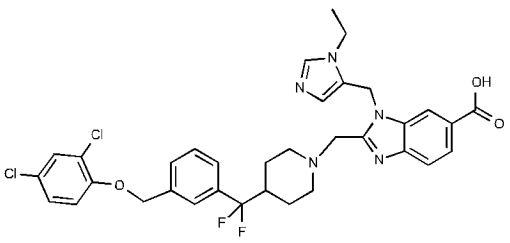
128		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
129		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-3-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
130		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]фенил}(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
131		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]фенил}(фтор)метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
132		2-{[4-({3-[(2-хлор-4-метилфенокси)метил]фенил}дифторметил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

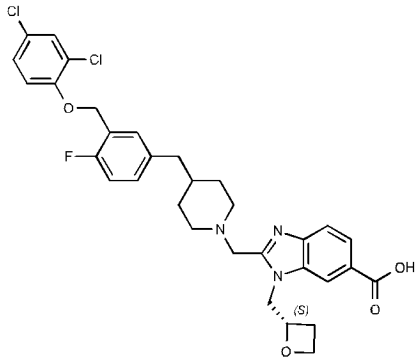
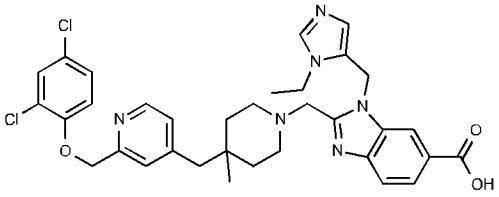
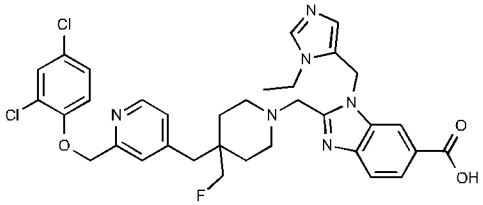
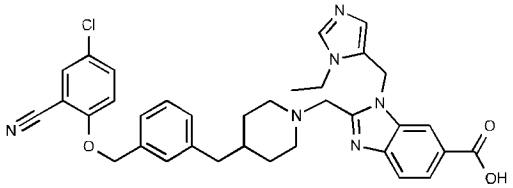
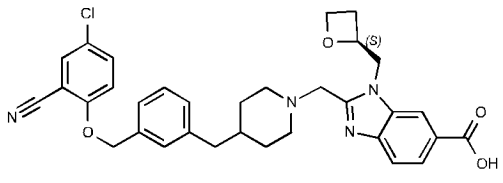
133		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-5-фторфенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
135		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-2-фторфенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
136		2-({4-[(2-{[(3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]метил}-1,3-оксазол-5-ил)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
137		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-2-фторфенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
138		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

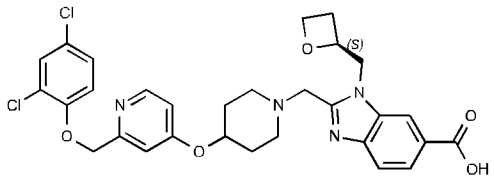
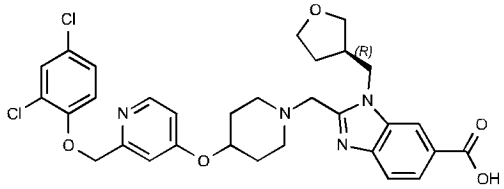
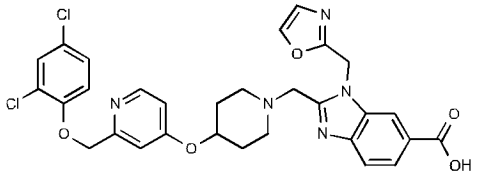
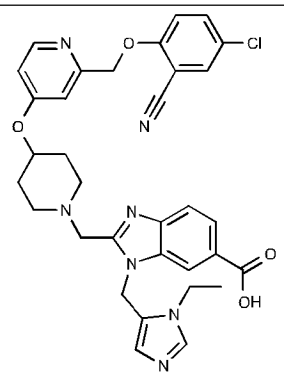
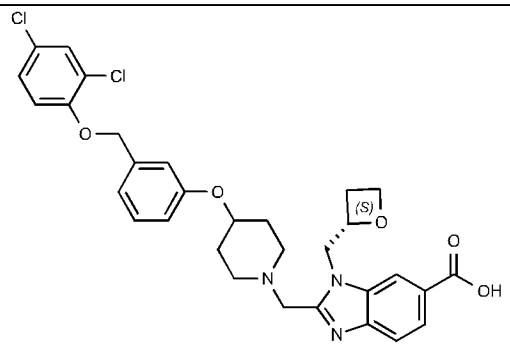
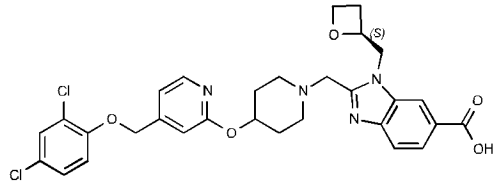
139		2-{[4-({5-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-3-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
140		2-{[4-({6-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
141		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-метилфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
142		2-({8-[(2,4-дихлорфенил)метокси]-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
143		2-({8-[(2,4-дихлорфенил)метокси]-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
144		2-({4-[(2-{[(3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси]метил}-1,3-оксазол-5-ил)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая

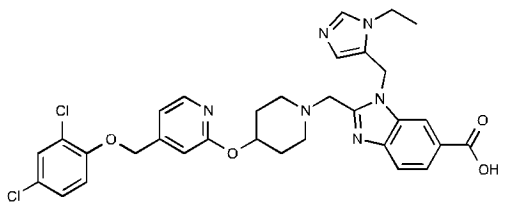
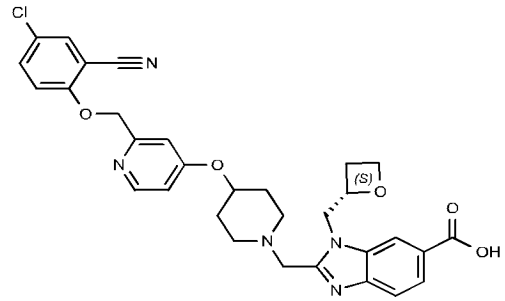
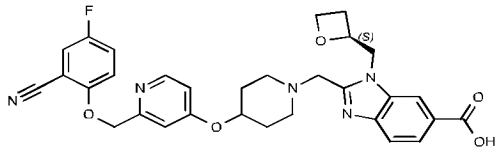
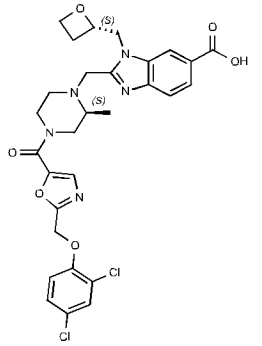
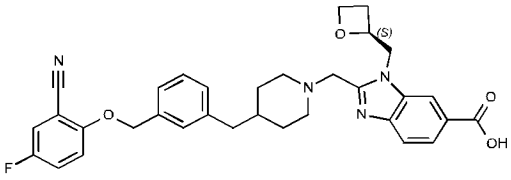
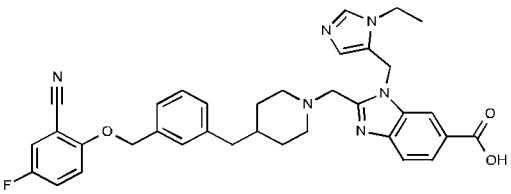
		кислота
145		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
146		2-({4-[(6-{[2-(гидроксиметил)-4-метилфенокси]метил}пиридин-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
148		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(3R)-оксолан-3-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
149		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
150		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

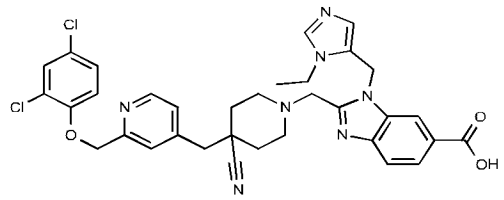
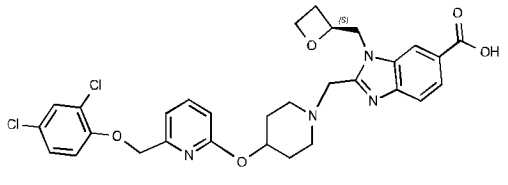
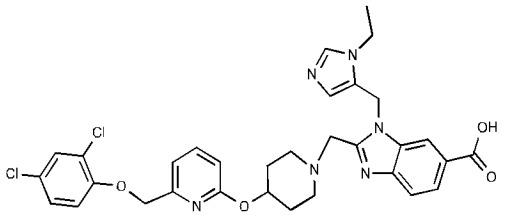
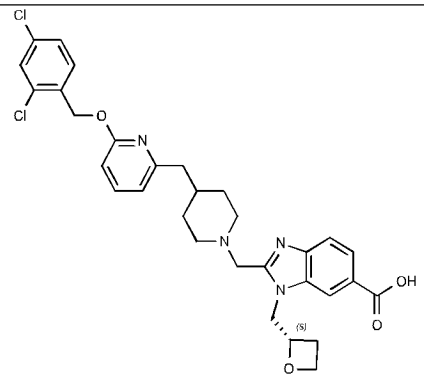
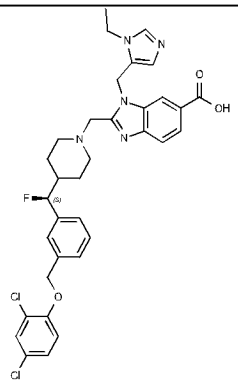
151		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
152		2-{[4-({6-[(2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
153		2-{[4-({6-[(2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
154		2-({4-[(2-{[(4-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси]метил}-1,3-оксазол-5-ил)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
155		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метилиден)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

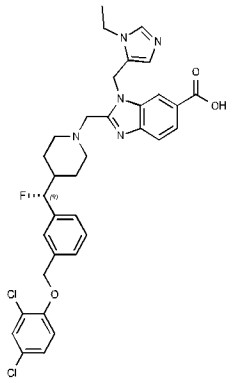
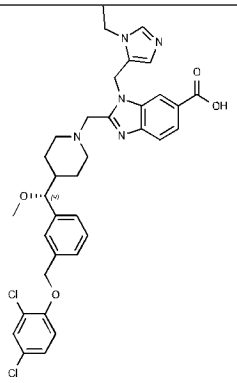
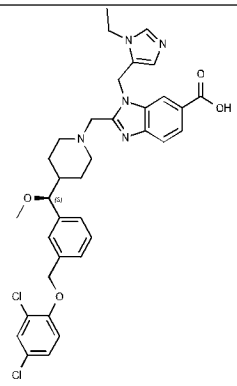
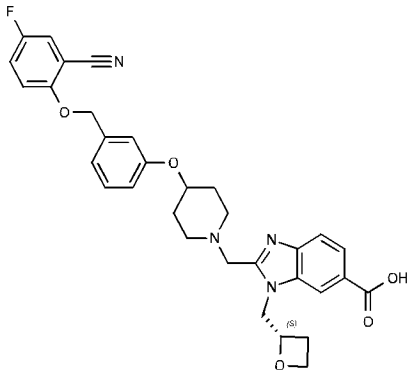
156		2-[(4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
157		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
158		2-{[4-({3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(3R)-оксолан-3-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
159		2-{[4-({3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
160		2-[(4-{2-[(2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
161		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}дифторметил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

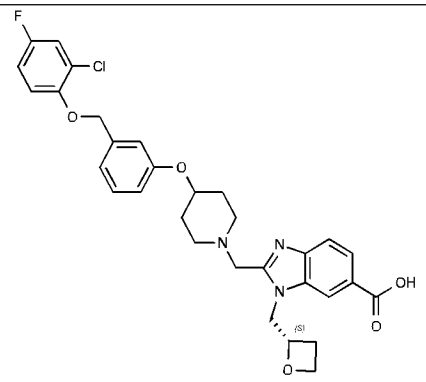
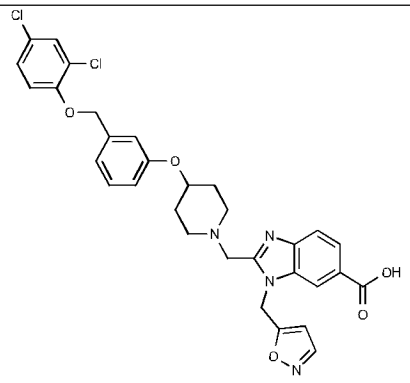
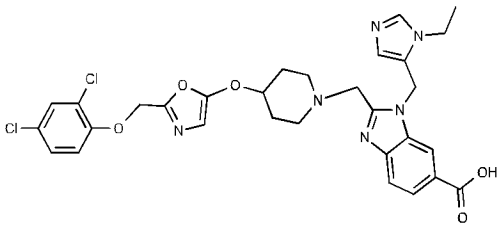
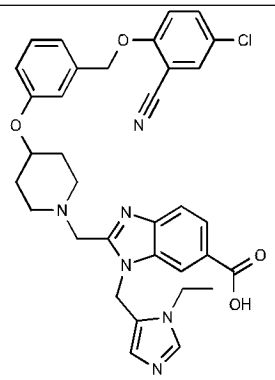
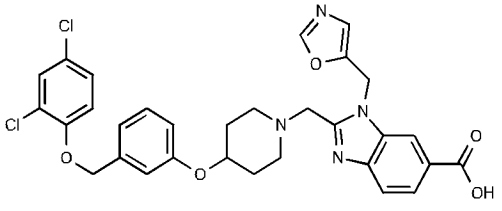
162		2-{[4-({3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-фторфенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
163		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метил)-4-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
164		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метил)-4-(фторметил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
165		2-{[4-({3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
166		2-{[4-({3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

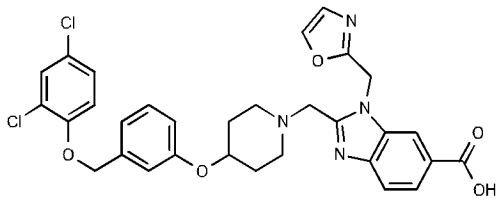
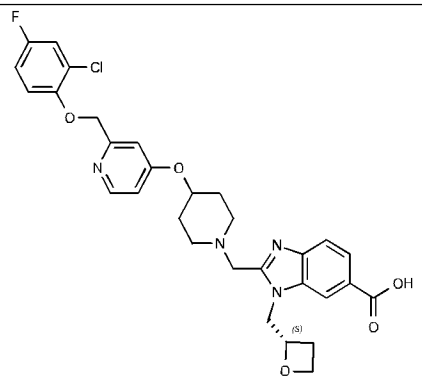
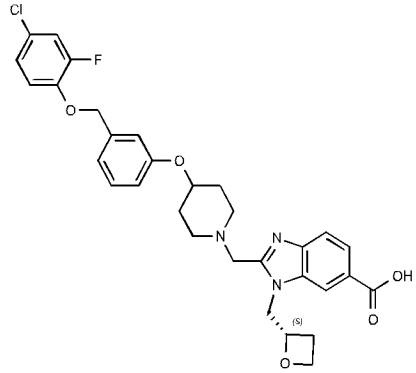
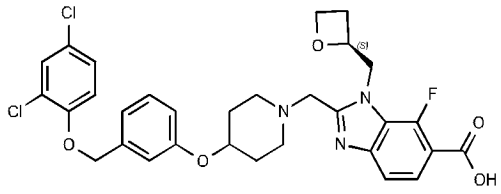
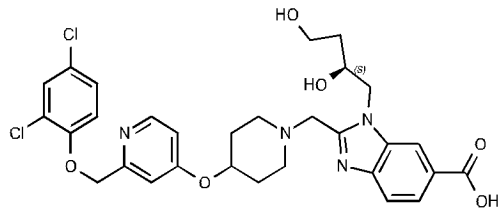
168		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
169		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(3R)-оксолан-3-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
170		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
171		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
174		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
178		2-{[4-({4-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

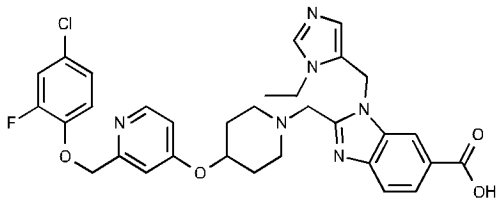
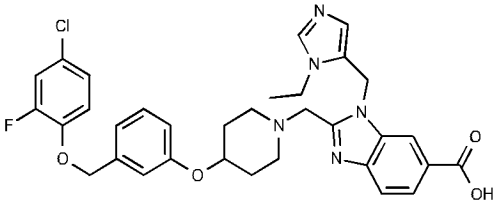
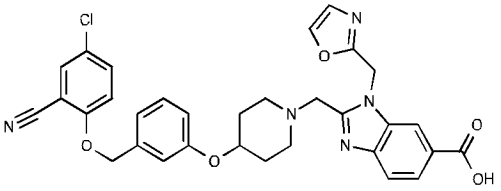
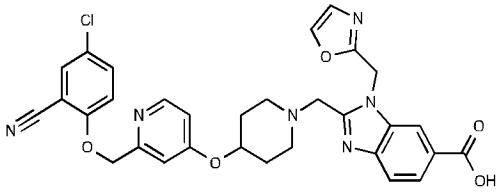
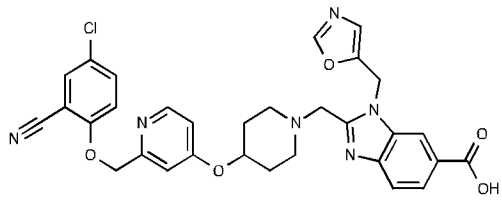
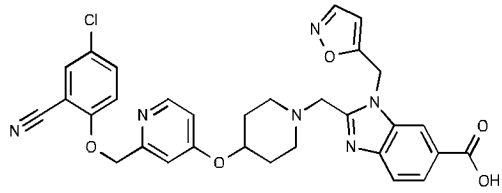
179		2-{[4-({4-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
182		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
183		2-{[4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
186		2-{[(2S)-4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-карбонил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
187		2-{[4-({3-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
188		2-{[4-({3-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]фенил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

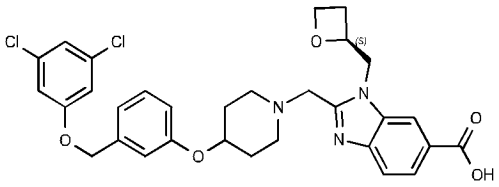
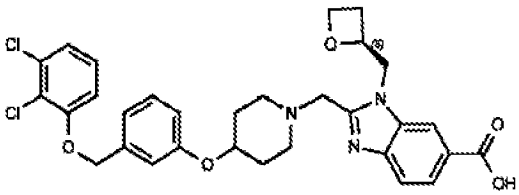
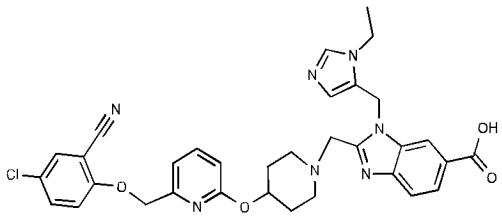
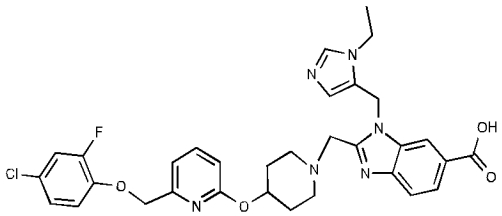
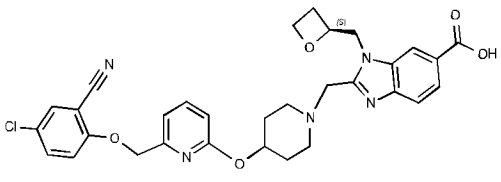
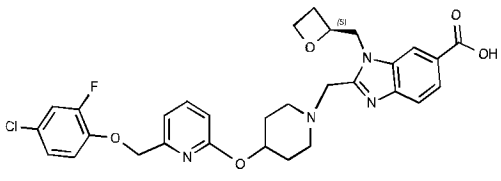
189		2-{[4-циано-4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
198		(S)-2-((4-((6-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
199		2-{[4-({6-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
200		2-{[4-({6-[(2,4-дихлорфенил)метокси]пиридин-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
202		2-({4-[(S)-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}(фтор)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

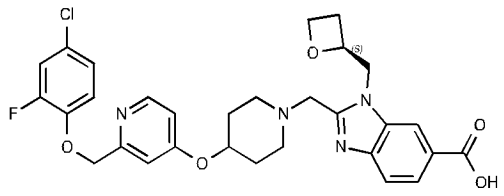
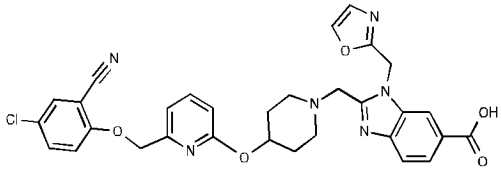
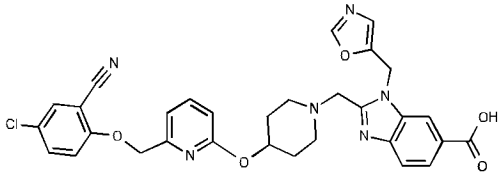
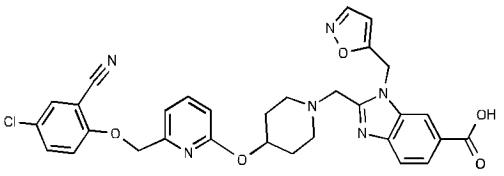
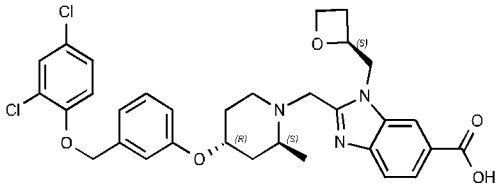
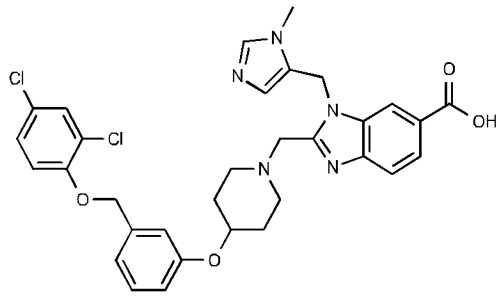
203		2-({4-[(R)-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенил}(фтор)метил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
204		(R)-2-((4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
205		(S)-2-((4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
206		(S)-2-((4-(3-((2-Циано-4-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

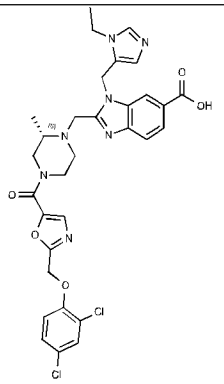
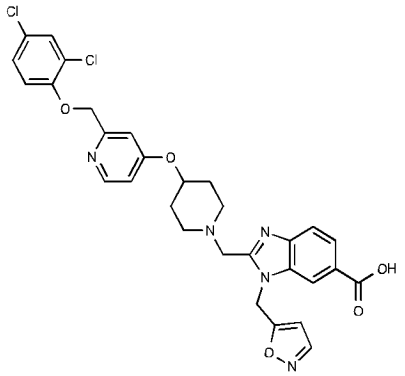
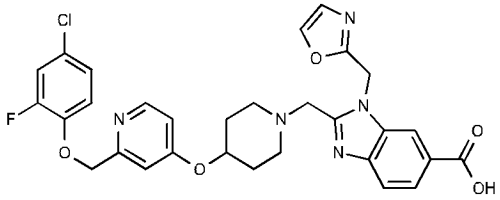
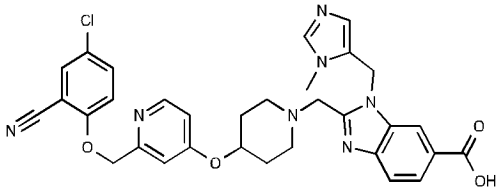
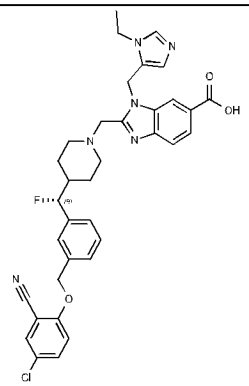
207		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
208		2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(изоксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
214		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
215		2-[(4-{3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
216		2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

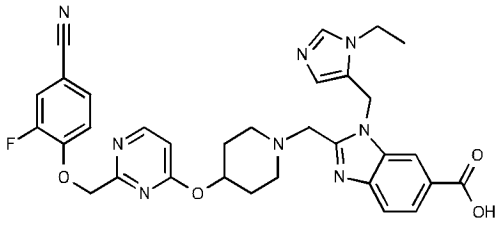
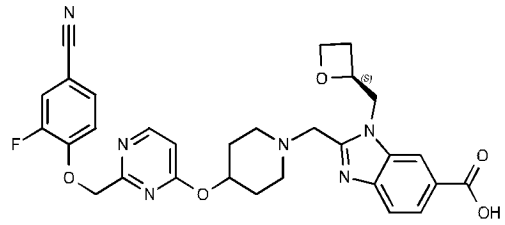
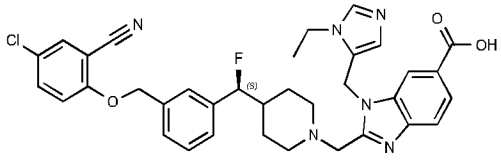
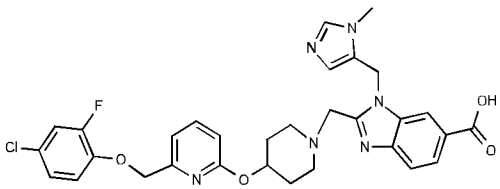
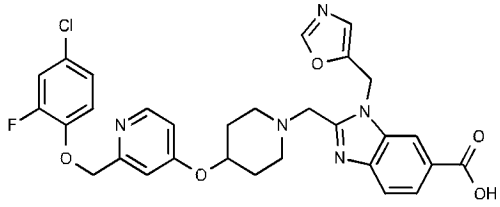
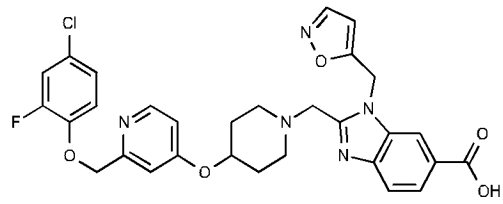
217		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
220		(S)-2-((4-((2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
221		2-[(4-{3-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
224		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-7-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
227		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(2S)-2,4-дигидроксибутил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

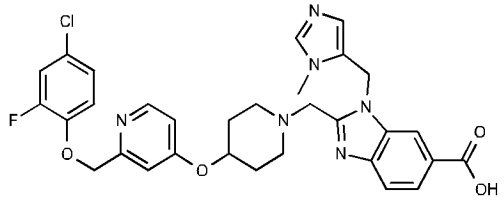
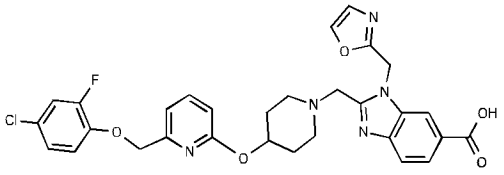
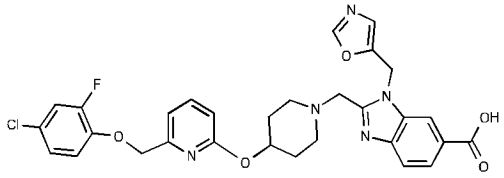
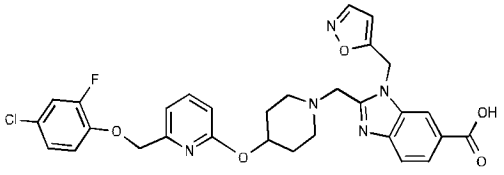
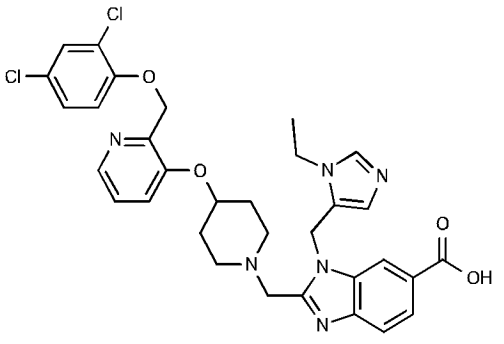
230		2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
231		2-[(4-{3-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
232		2-[(4-{3-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
239		2-((4-((2-((4-Хлор-2-изоцианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
240		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
241		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

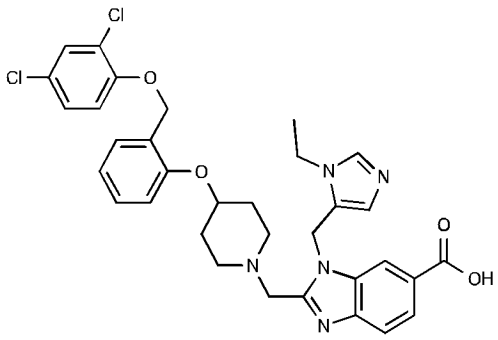
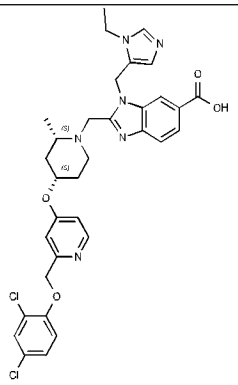
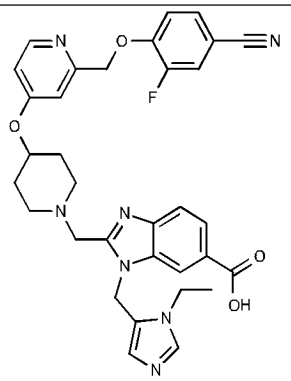
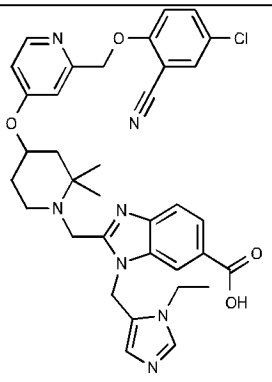
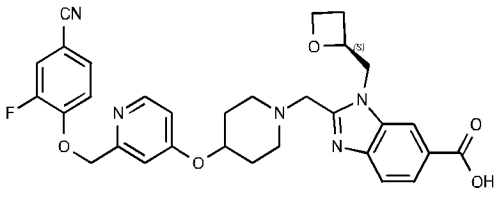
242		2-[(4-{3-[(3,5-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
243		2-[(4-{3-[(2,3-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
246		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
247		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
248		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
249		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

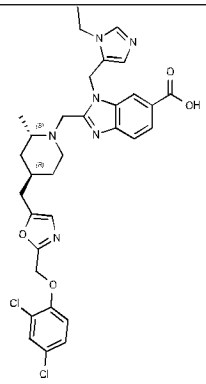
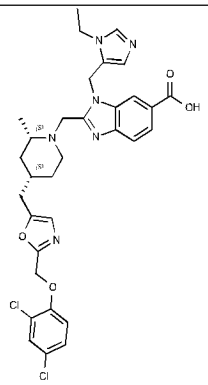
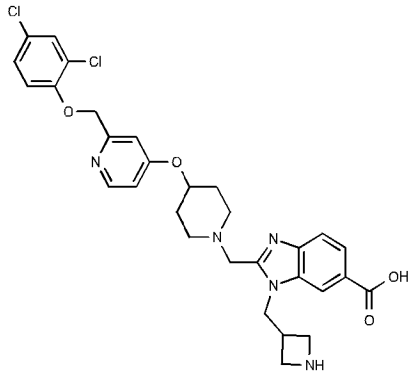
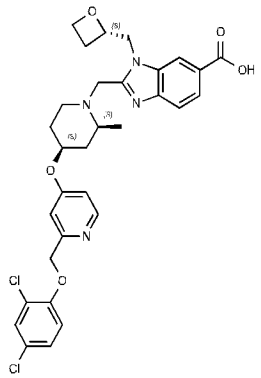
250		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
251		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
252		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
253		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
254		2-{[(2S,4R)-4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
255		2-[(4-{3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

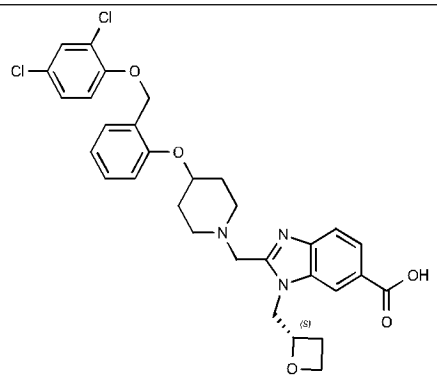
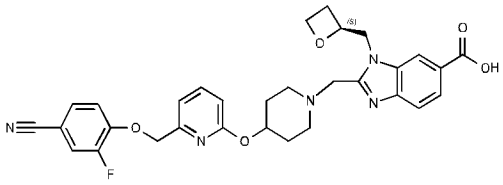
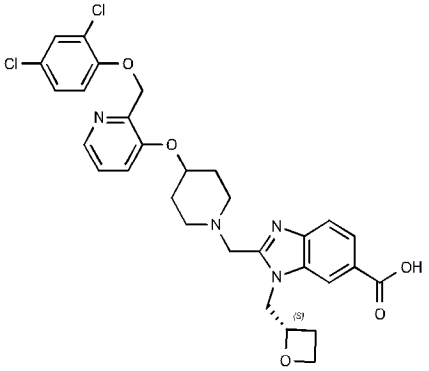
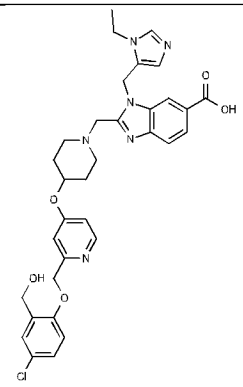
256		2-{[(2S)-4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-карбонил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
257		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
258		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
259		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
260		)-2-((4-((3-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

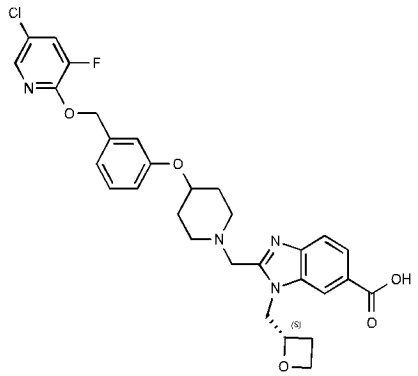
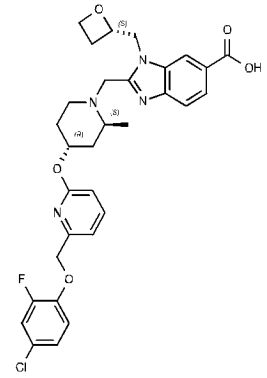
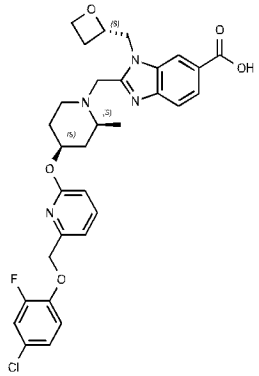
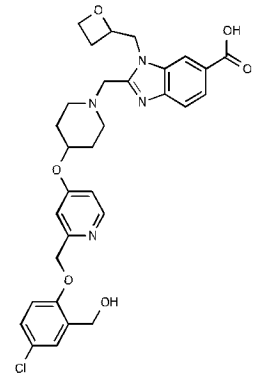
261		2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
262		(S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
263		(S)-2-((4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
264		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
265		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
266		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

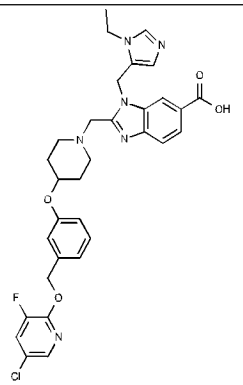
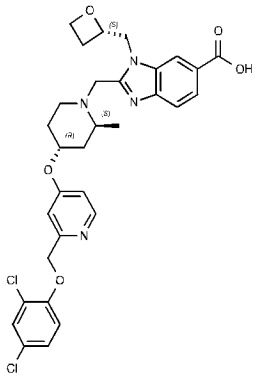
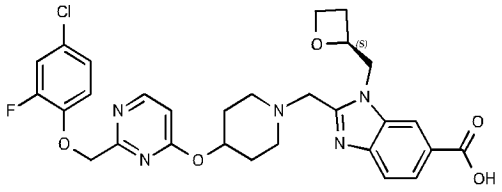
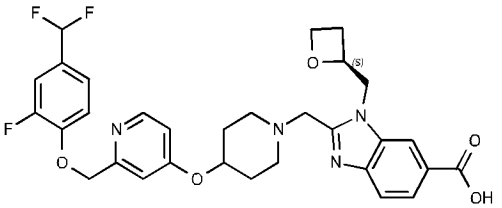
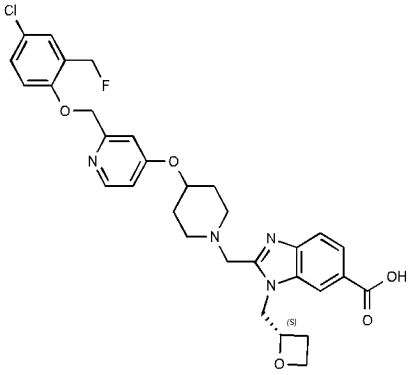
267		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
268		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
269		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
270		2-{[4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
271		2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

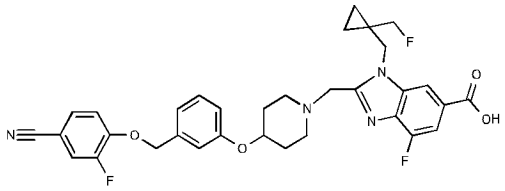
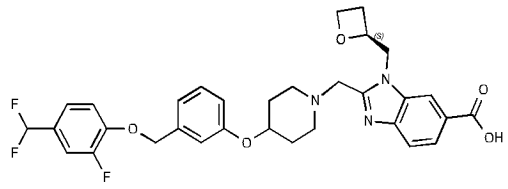
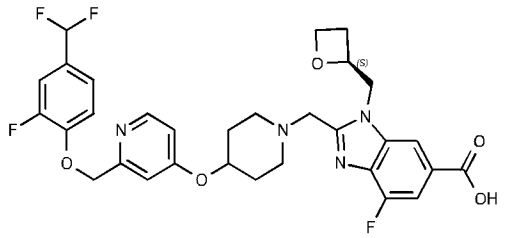
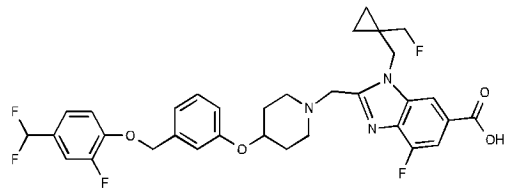
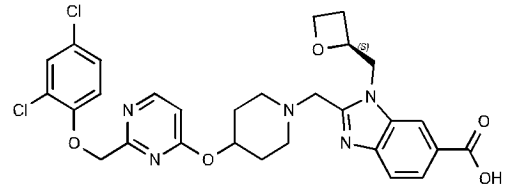
272		2-[(4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
274		2-(((2S,4S)-4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
275		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
276		2-((4-((2-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
277		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

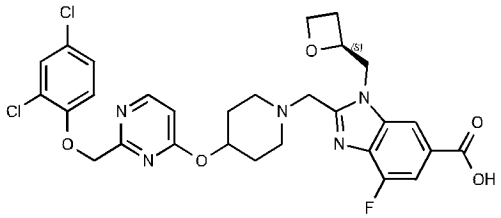
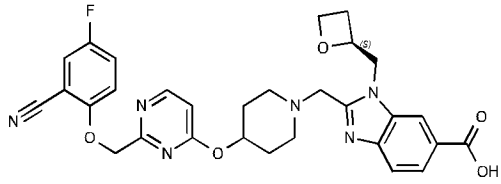
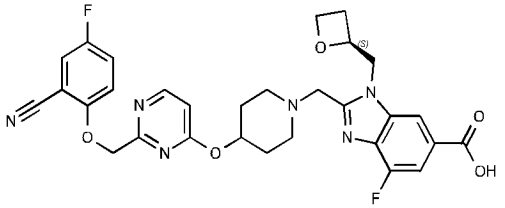
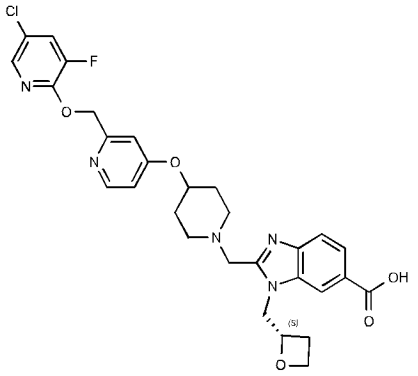
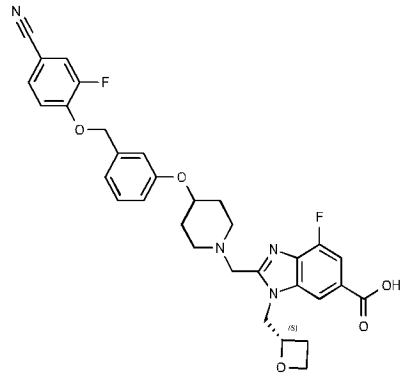
278		2-{[(2S,4R)-4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
279		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-1,3-оксазол-5-ил}метил)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
280		1-[(азетидин-3-ил)метил]-2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
283		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

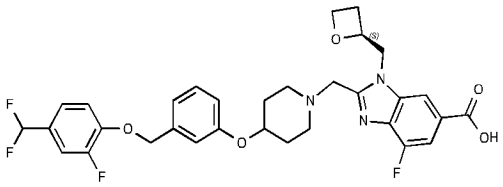
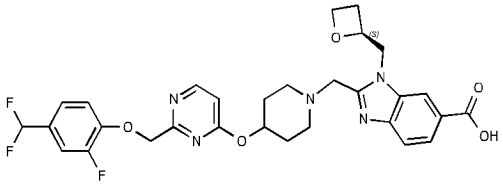
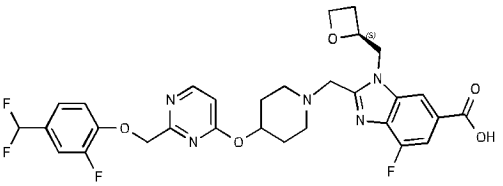
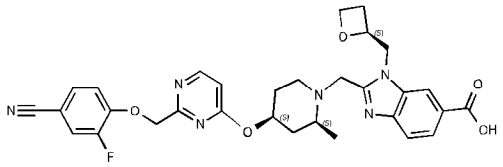
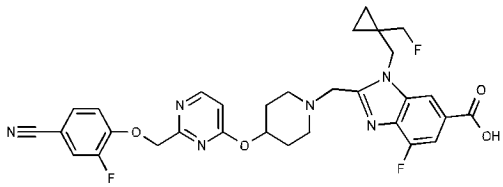
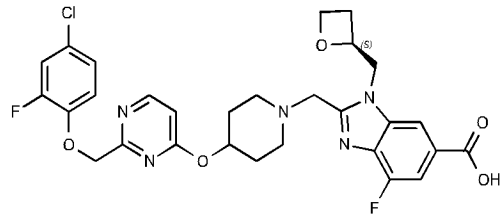
284		2-[(4-{2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
285		(S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
286		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-3-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
287		2-({4-[(2-{[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

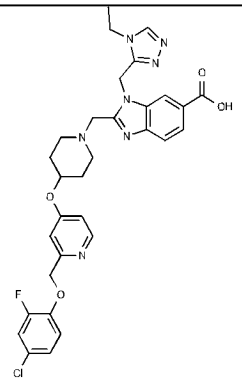
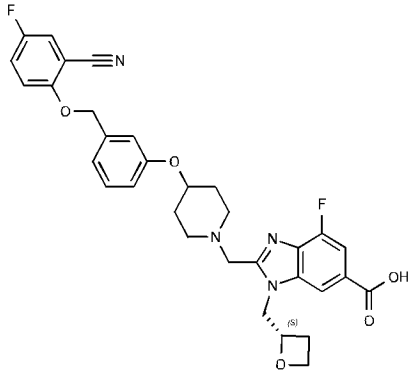
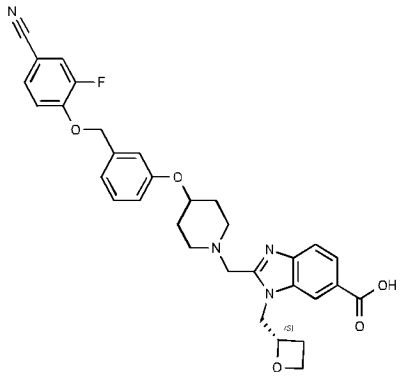
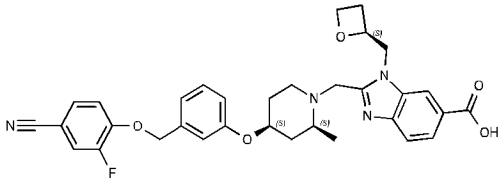
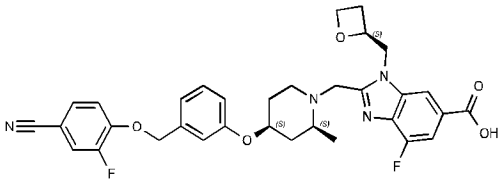
288		2-{[4-(3-{[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
290		2-{[(2S,4R)-4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
291		2-{[(2S,4S)-4-({6-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
292		2-({4-[(2-{[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

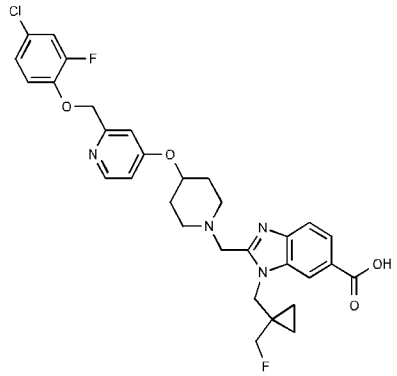
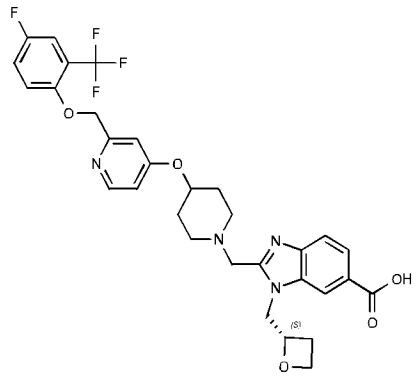
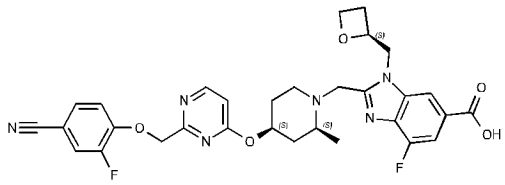
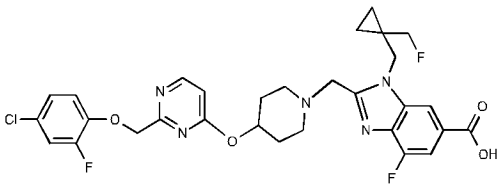
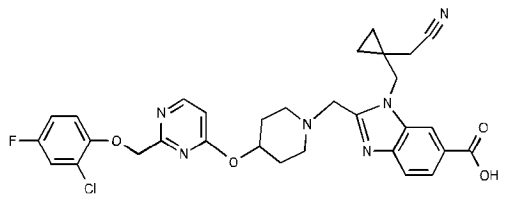
294		2-{[4-(3-{[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
295		2-{[(2S,4R)-4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
296		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
297		(S)-2-((4-((2-((4-(Дифторметил)-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
299		(S)-2-((4-((2-((4-Хлор-2-(фторметил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

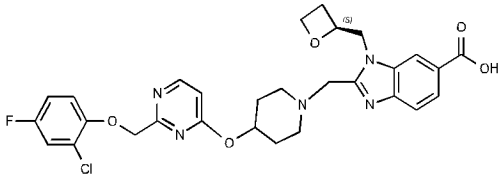
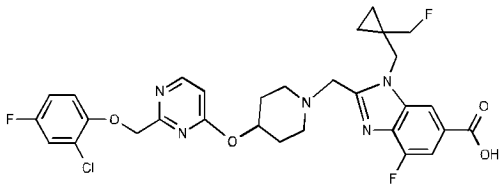
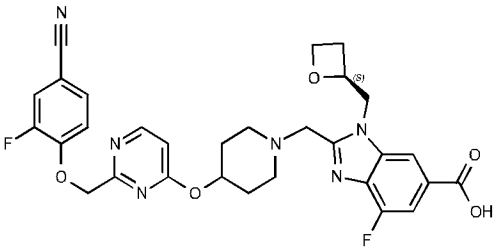
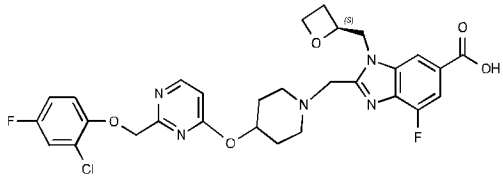
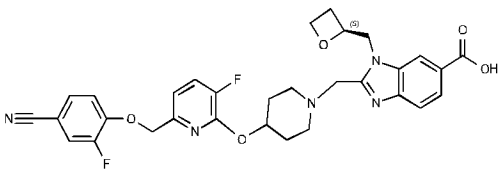
300		2-((4-(3-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
301		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-4-фтор-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
302		2-{[4-(3-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
303		2-({4-[(2-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
304		(S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

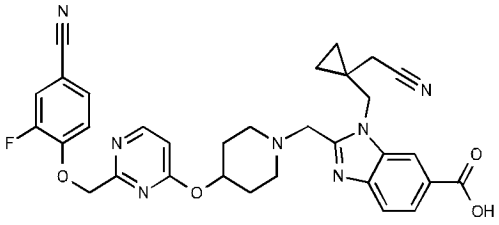
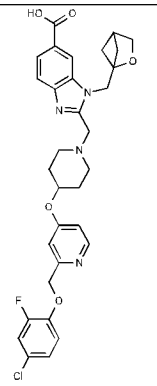
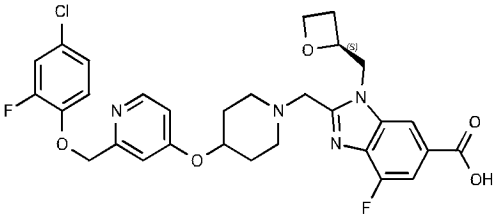
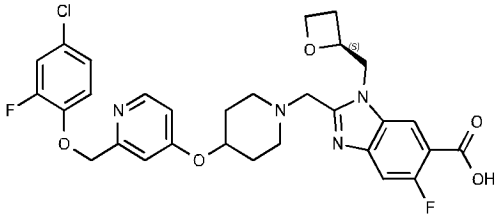
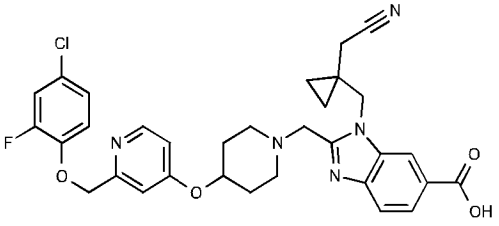
305		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
306		2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
307		2-{[4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
308		2-{[4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
309		2-({4-[(2-{[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

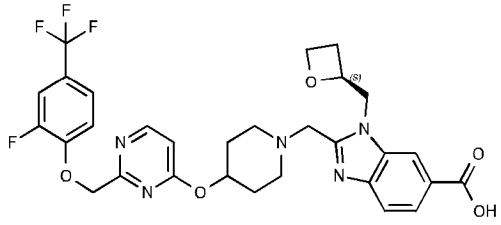
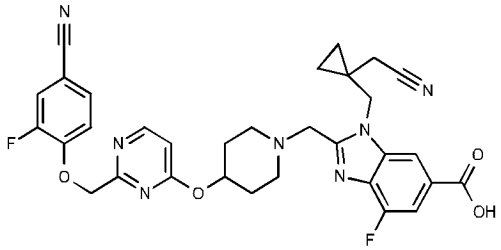
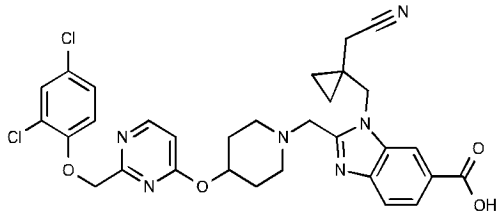
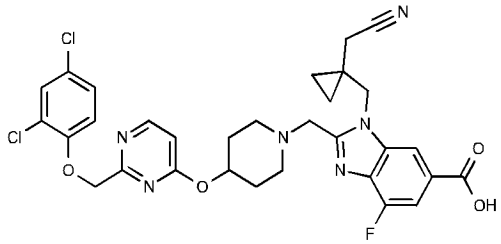
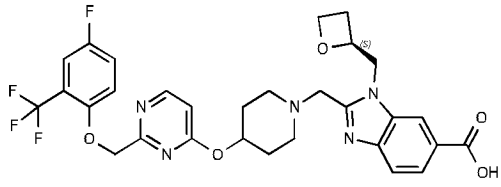
310		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
311		2-{[4-(3-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
312		2-({4-[(2-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}пиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
313		2-(((2S,4S)-4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
314		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
315		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая

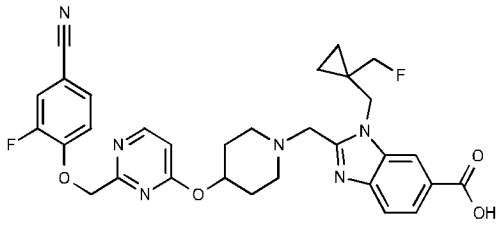
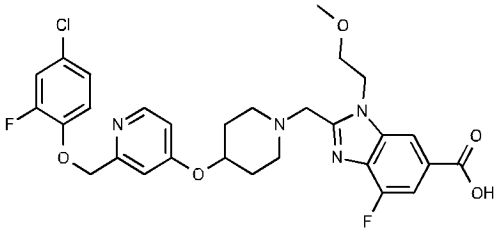
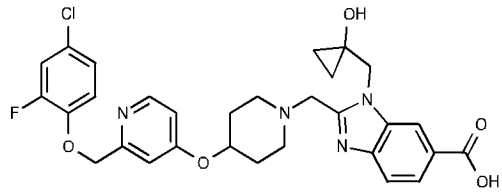
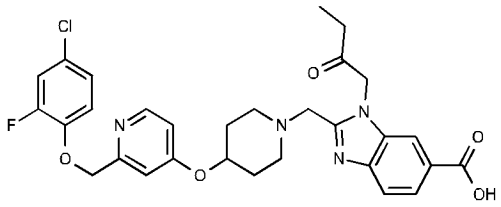
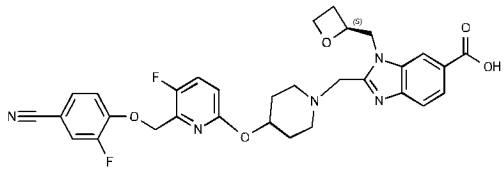
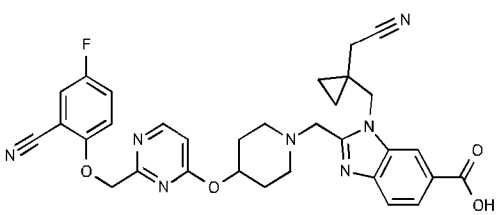
		кислота
316		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
317		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
318		2-[(4-{3-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
319		2-[(4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
320		2-{[(2S,4S)-4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

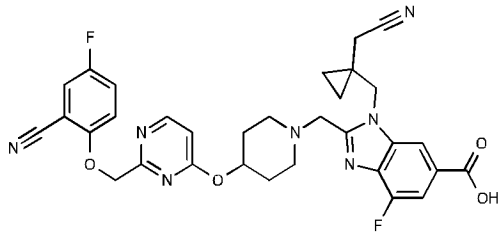
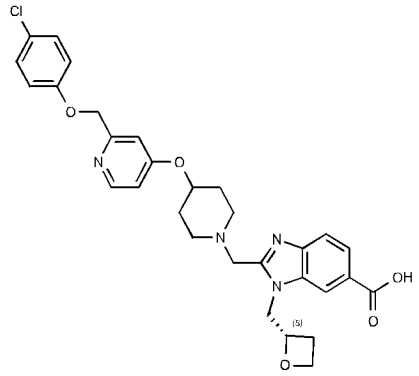
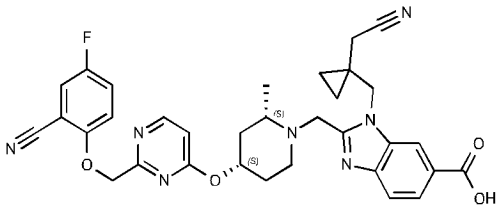
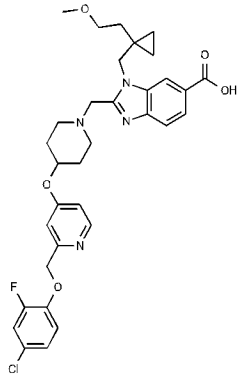
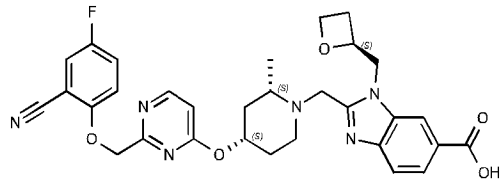
321		2-{[(2S,4S)-4-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
322		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
323		2-({4-[(2-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
324		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
325		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

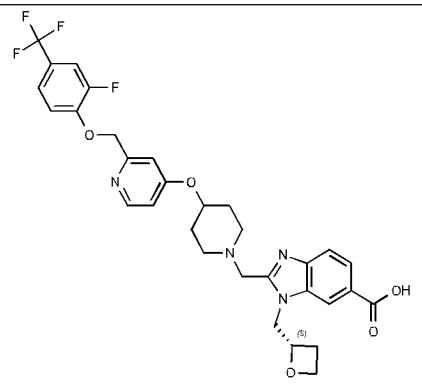
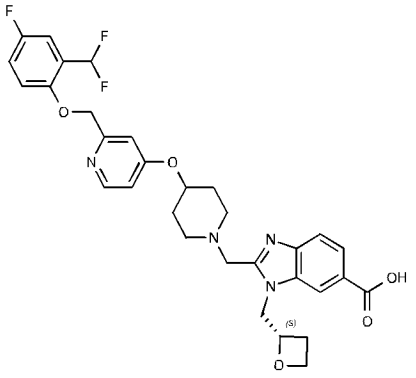
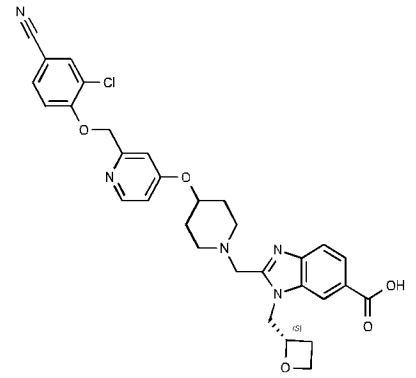
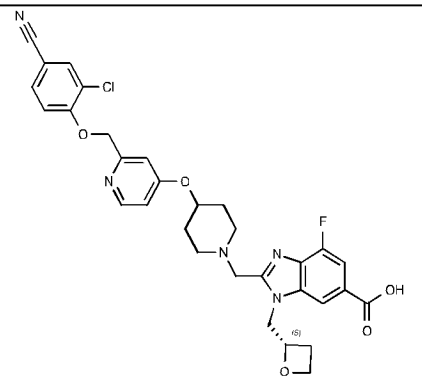
326		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
327		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
328		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
329		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
330		(S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

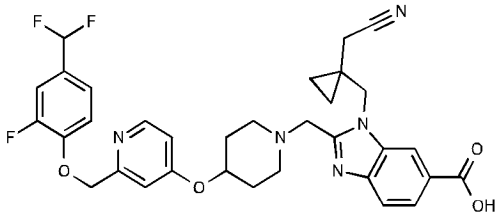
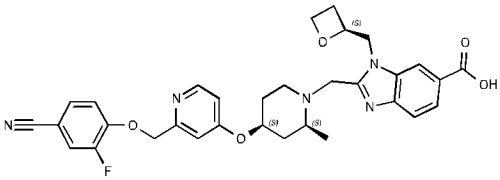
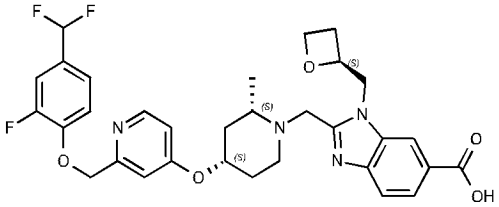
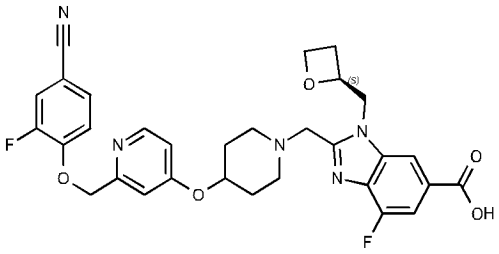
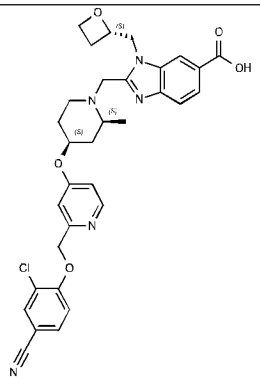
331		2-{[4-({6-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]-3-фторпиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
333		2-{[(3S)-3-{3-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]фенокси}пирролидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
335		2-{[(3S)-3-{3-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]фенокси}пирролидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
336		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
337		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-5-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

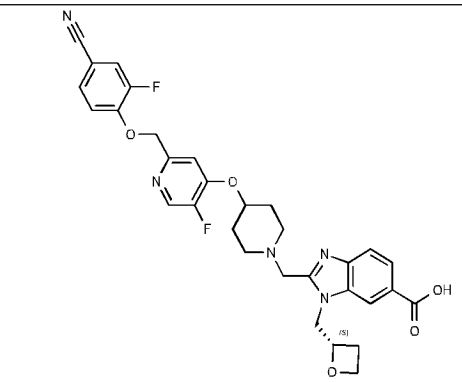
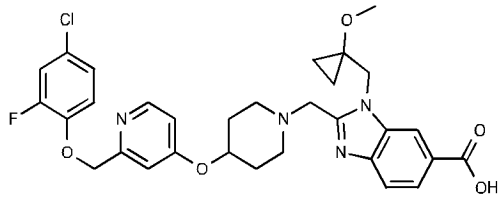
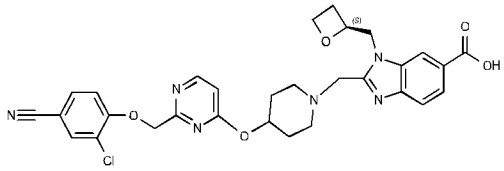
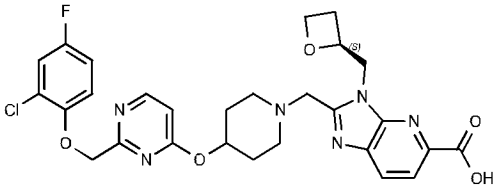
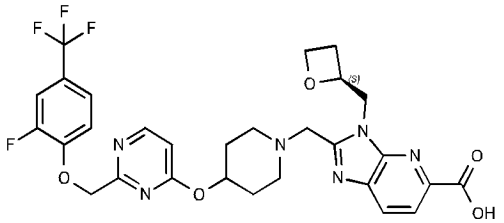
338		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
339		2-({4-[(2-{[2-фтор-4-(трифторметил)фенокси]метил}пиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
340		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
341		1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
342		1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-2-{[4-({2-[(2,4-дихлорфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

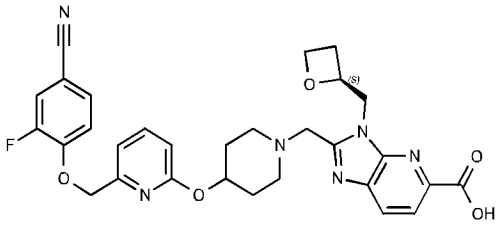
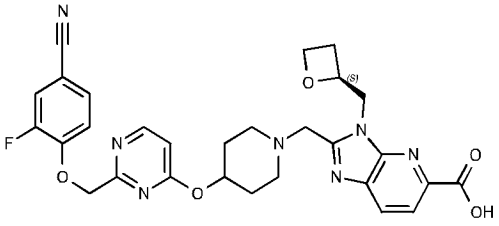
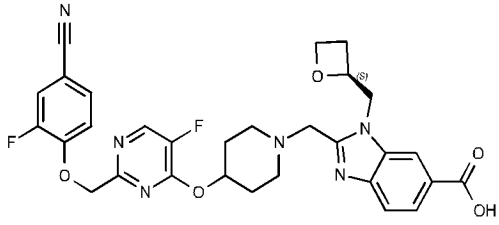
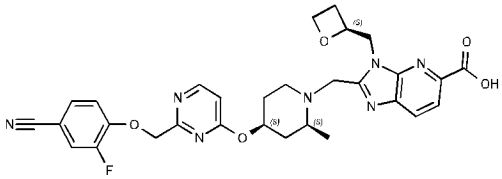
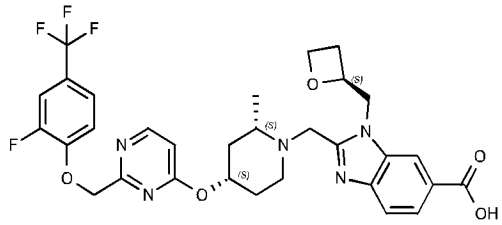
343		2-({4-[(2-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}пиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
344		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(фторметил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
345		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
346		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-гидроксициклопропил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
347		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-(2-оксобутил)-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
348		2-{[4-({6-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]-5-фторпиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-

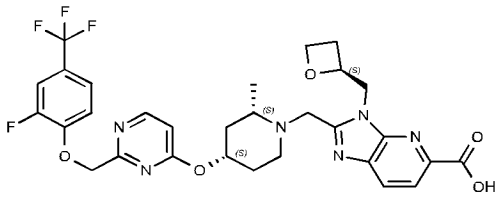
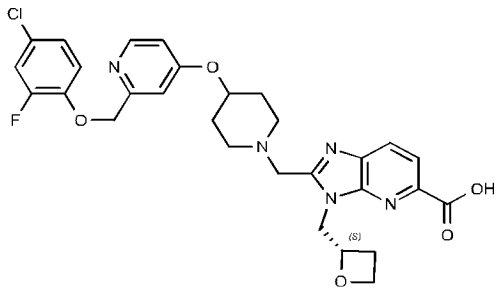
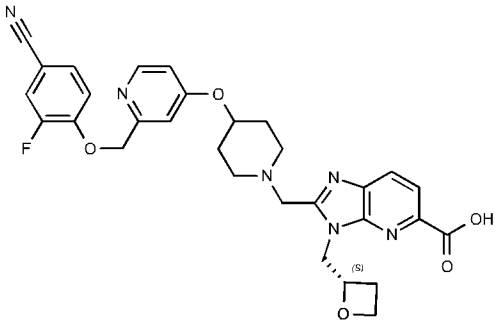
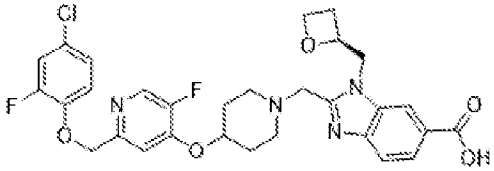
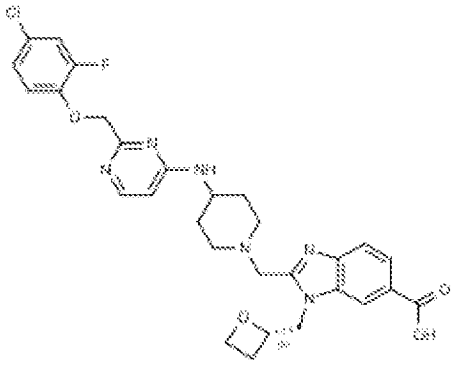
		бензодиазол-6-карбоновая кислота
349		2-{[4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
352		2-{[(3S)-3-{3-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]фенокси}пирролидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
353		2-{[4-({2-[(4-хлорфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
354		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
355		2-(((2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

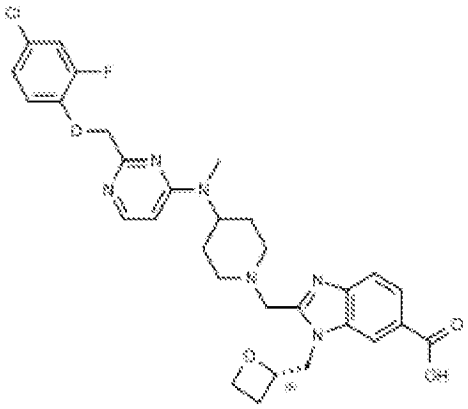
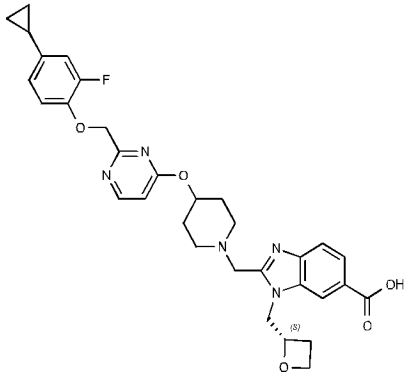
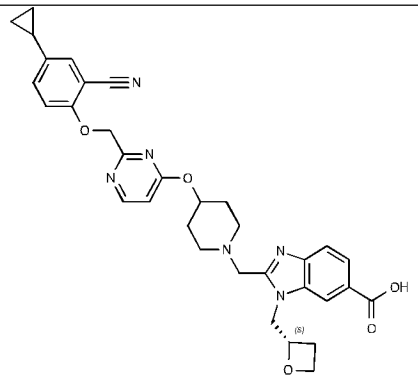
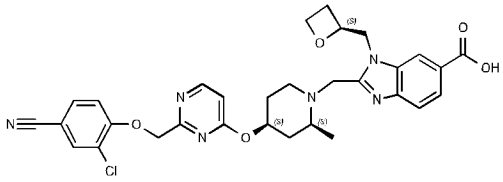
356		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
357		2-({4-[(2-{[2-фтор-4-(трифторметил)фенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
358		2-({4-[(2-{[2-(дифторметил)-4-фторфенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
359		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-цианофенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

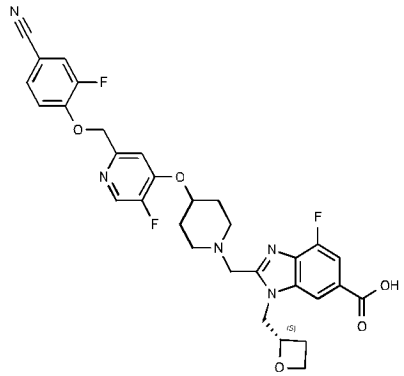
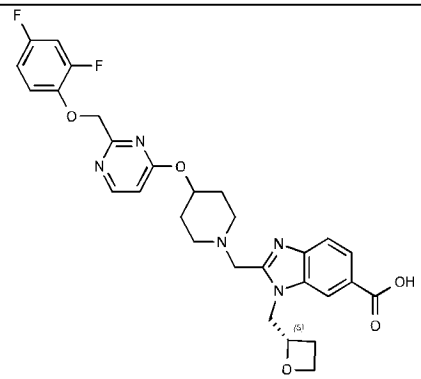
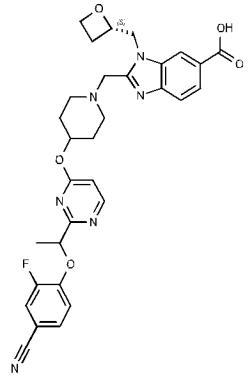
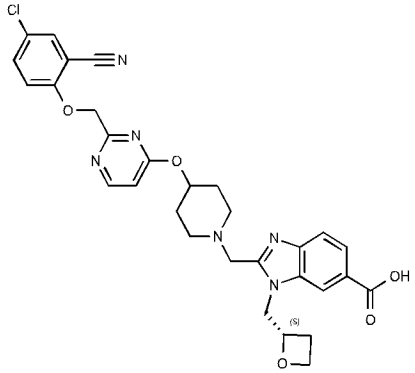
362		2-{[(3S)-3-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пирролидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
363		1-{[1-(цианометил)циклопропил]метил}-2-({4-[(2-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}метил)-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
364		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
365		2-{[(2S,4S)-4-[(2-{[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]метил}пиридин-4-ил)окси]-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
366		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

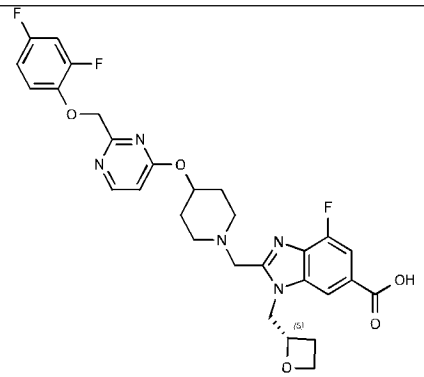
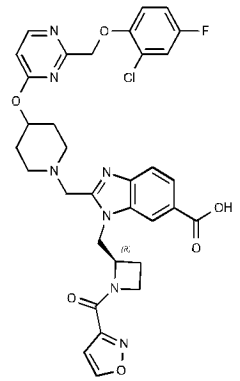
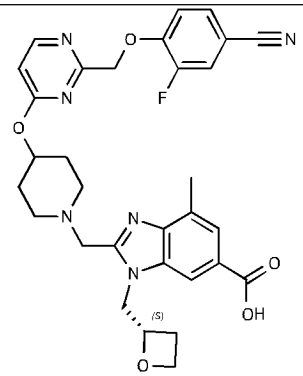
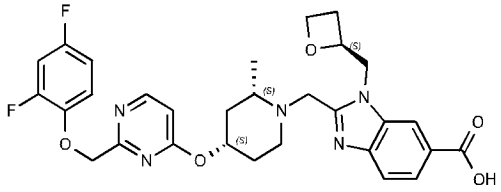
367		(S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
368		2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-метоксициклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
369		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(1-метоксициклопропил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
370		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-цианофенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
371		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-3-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

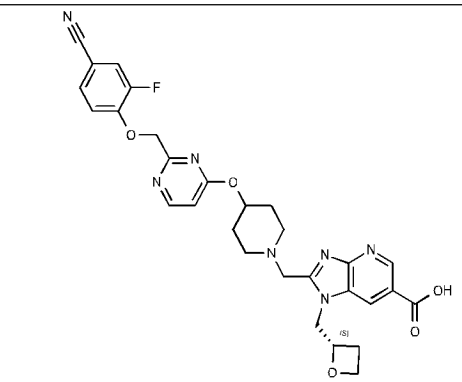
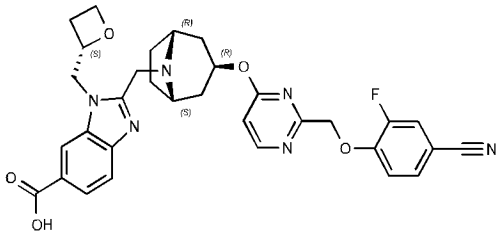
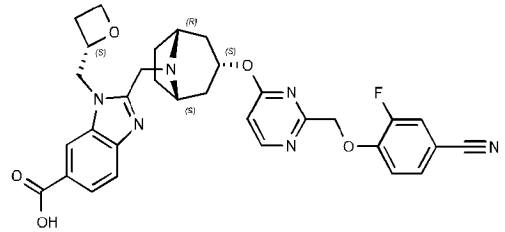
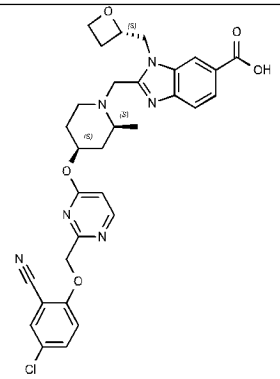
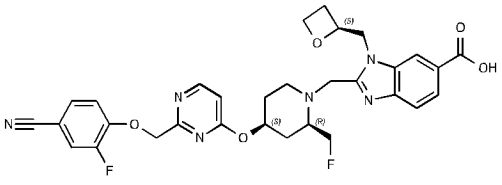
372		(S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
373		2-{[4-({6-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-3-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
374		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-3-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
375		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]-5-фторпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
376		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-3-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

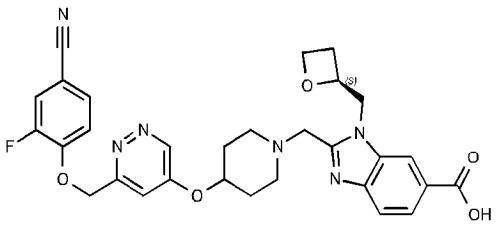
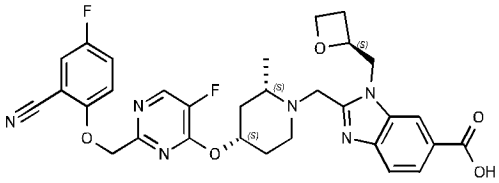
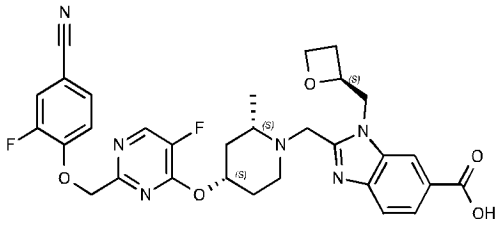
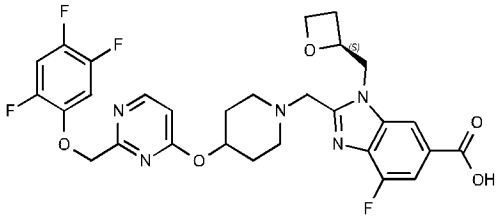
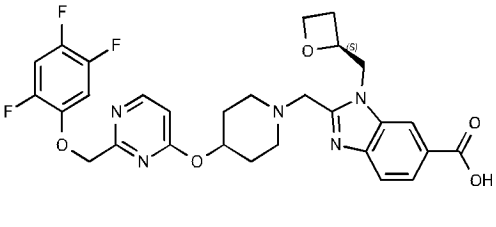
377		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-фторфенил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
378		2-{[4-({6-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-2-ил}окси)-2-фторфенил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
379		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-фторфенил]метил}-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
380		(S)-2-((4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
381		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

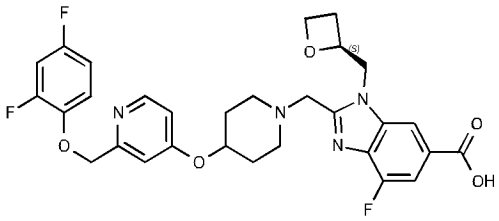
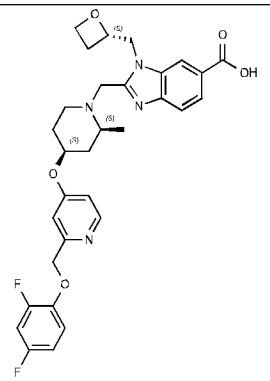
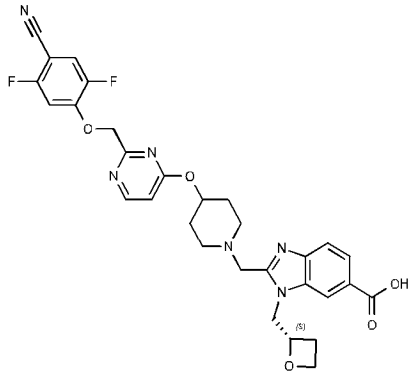
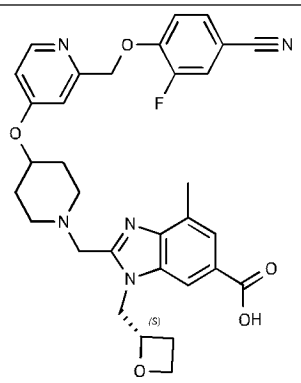
382		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
475		2-{[4-({2-[(4-циклопропил-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
476		2-{[4-({2-[(2-циано-4-циклопропилфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
477		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2-хлор-4-цианофенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

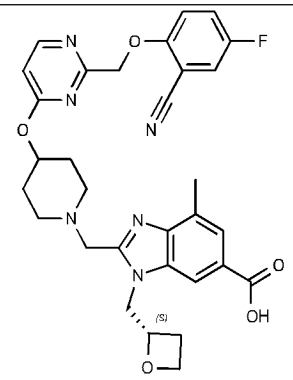
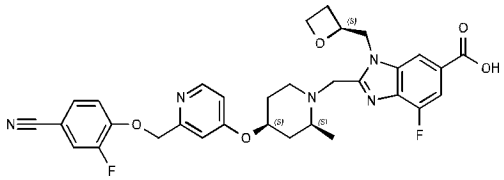
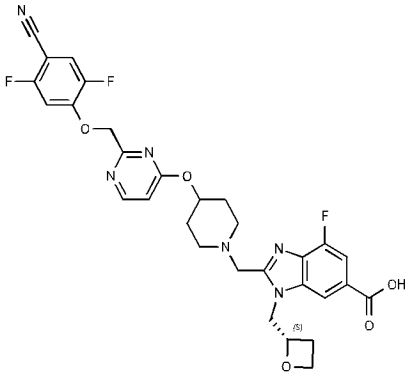
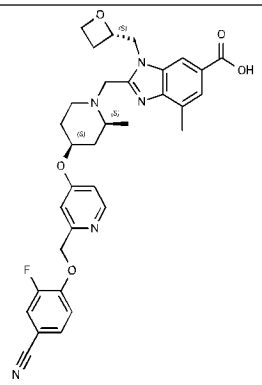
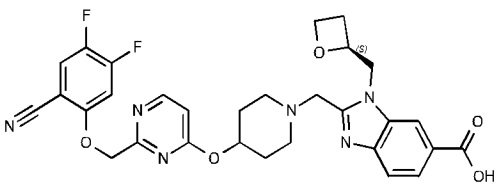
478		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]-5-фторпиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
479		2-{[4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
480		2-{[4-({2-[1-(4-циано-2-фторфенокси)этил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
481		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

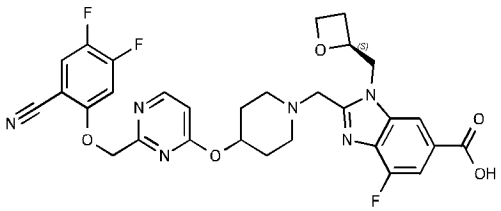
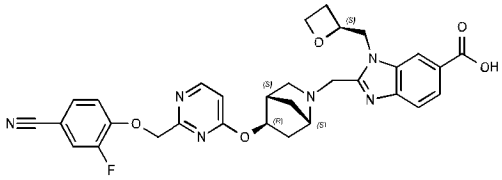
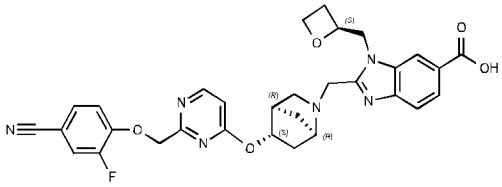
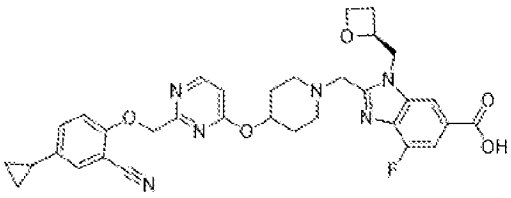
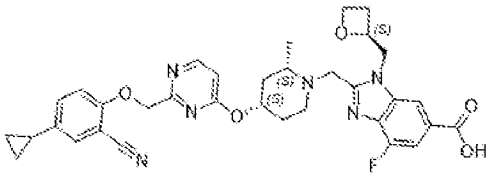
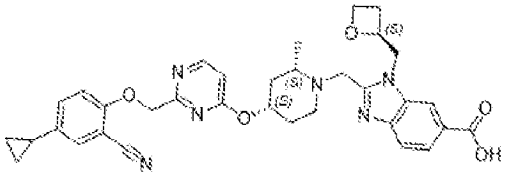
482		2-{[4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
483		2-{[4-({2-[(2-хлор-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
484		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-метил-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
485		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

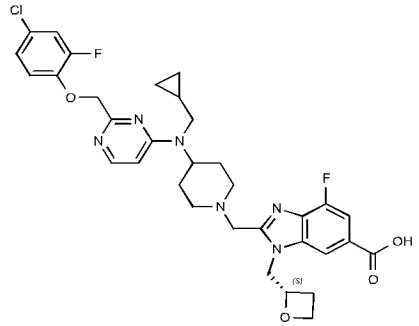
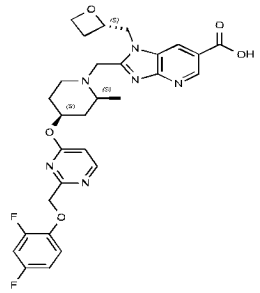
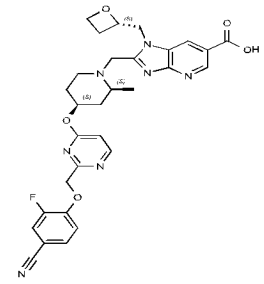
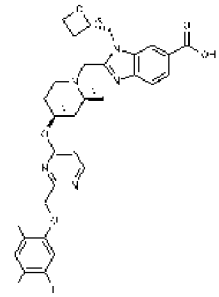
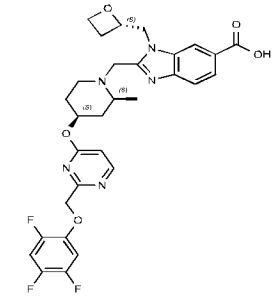
486		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота
487		2-{[(1R,3S,5S)-3-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
488		2-{[(1R,3R,5S)-3-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
489		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-хлор-2-цианофенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
490		2-{[(2R,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

491		2-{[4-({6-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридазин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
492		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]-5-фторпиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
493		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]-5-фторпиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
494		4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-2-{[4-({2-[(2,4,5-трифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
495		1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-2-{[4-({2-[(2,4,5-трифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

496		2-{[4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
497		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
498		2-{[4-({2-[(4-циано-2,5-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
499		2-{[4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-метил-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

500		2-{[4-({2-[(2-циано-4-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-метил-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
501		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
502		2-{[4-({2-[(4-циано-2,5-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
503		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиридин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-4-метил-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
504		2-{[4-({2-[(2-циано-4,5-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

505		2-{[4-({2-[(2-циано-4,5-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
506		2-{[(1S,4S,5R)-5-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
507		2-{[(1R,4R,5S)-5-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
508		(S)-2-((4-((2-((2-циано-4-циклопропилфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
509		2-(((2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-циклопропилфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
510		2-(((2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-циклопропилфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

		карбоновая кислота
511		2-{[4-({2-[(4-хлор-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}(циклопропилметил)амино)пиперидин-1-ил]метил}-4-фтор-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
512		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(2,4-дифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота
513		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота
514		2-{[(2S,4S)-2-метил-4-({2-[(2,4,5-трифторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]метил}-1-{[(2S)-оксетан-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота
515		2-{[(2S,4S)-4-({2-[(4-циано-2-фторфенокси)метил]пиримидин-4-ил}окси)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-1-{[(3R)-оксолан-3-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота

Оптически активные соединения

[00207] В определенных вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут иметь несколько хиральных центров и могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах. В определенных вариантах осуществления некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, предложенные в данном документе, могут существовать в любой рацемической, оптически активной, диастереомерной, полиморфной или стереоизомерной форме и/или их смесях. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что такие соединения, описанные в данном документе, которые обладают пригодными свойствами, также описанными в данном документе, входят в объем данного описания. Специалисту в данной области будет понятно, как получить оптически активные формы соединений, описанных в данном документе, например, путем разделения рацемических форм с помощью методов перекристаллизации, путем синтеза из оптически активных исходных материалов, путем хирального синтеза или хроматографического метода. разделение с использованием хиральной неподвижной фазы. Кроме того, большинство аминокислот являются хиральными (т. е. обозначаются как L- или D-, где L-энантиомер представляет собой встречающуюся в природе конфигурацию) и могут существовать в виде отдельных энантиомеров.

[00208] Примеры методов получения оптически активных материалов известны в данной области техники и включают по меньшей мере следующие:

i) физическое разделение кристаллов - метод, при котором макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяются вручную. Этот метод можно использовать, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров (т. е. материал представляет собой конгломерат, и кристаллы визуально различимы);

ii) одновременная кристаллизация - метод, при котором отдельные энантиомеры кристаллизуются отдельно из раствора рацемата, только если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии;

iii) ферментативное разделение - метод, при котором частичное или полное разделение рацемата достигается за счет различной скорости реакции энантиомеров в присутствии фермента;

iv) ферментативный асимметричный синтез - синтетический метод, при котором по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция для получения энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желаемого энантиомера;

v) химический асимметричный синтез - метод синтеза, при котором желаемый энантиомер синтезируется из ахирального предшественника с использованием хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ для создания асимметрии (т. е. хиральности) в продукте;

vi) разделение диастереомеров - метод, при котором рацемическое соединение обрабатывается энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным

веществом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Полученные диастереомеры затем разделяют хроматографией или кристаллизацией благодаря их теперь более отчетливым диастереомерным различиям, а затем удаляют хиральный вспомогательный элемент для получения каждого энантиомера;

vii) асимметричные превращения первого и второго порядка - метод, при котором диастереомеры рацемата уравновешиваются в растворе с образованием преобладания диастереомера желаемого энантиомера, или при котором кинетическая или термодинамическая кристаллизация диастереомера желаемого энантиомера нарушает равновесие так, что в конечном итоге в принципе весь материал превращается в кристаллический диастереомер желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем получают из диастереомера;

viii) кинетическое разделение - данный метод относится к достижению частичного или полного разделения рацемата (или дальнейшего разделения частично растворенного соединения) благодаря неравным скоростям реакции энантиомеров с хиральным или нерацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях;

ix) энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников - синтетический метод, при котором желаемый энантиомер получают из хиральных исходных материалов, и где стереохимическая целостность не нарушается или лишь минимально нарушается в ходе синтеза;

x) хиральная жидкостная хроматография - метод, при котором энантиомеры рацемата разделяются в жидкой подвижной фазе вследствие их различных взаимодействий с неподвижной фазой. Неподвижная фаза может быть изготовлена из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, вызывающий различные взаимодействия;

xi) хиральная газовая хроматография - метод, при котором рацемат улетучивается, а энантиомеры разделяются вследствие их различных взаимодействий в газообразной подвижной фазе с колонкой, содержащей фиксированную фазу нерацемического адсорбента;

xii) экстракция хиральными растворителями - метод, при котором энантиомеры разделяются посредством кинетического или термодинамического растворения одного энантиомера в определенном хиральном растворителе;

транспорт через хиральные мембраны - метод, при котором рацемат вводят в контакт с тонким мембранным барьером. Барьер обычно разделяет две смешиваемые жидкости, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или перепад давления, вызывает преимущественный перенос через мембранный барьер. Разделение происходит в результате нерацемической природы мембраны, которая позволяет проходить только одному энантиомеру рацемата.

[00209] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены композиции соединений любых формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**), которые практически не содержат указанного стереоизомера

данного соединения. В определенных вариантах осуществления в способах и соединениях по данному изобретению соединения практически не содержат других стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления композиция включает соединение, которое составляет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 98% или от 99% до 100% по массе соединения, а остальная часть включает другие химические виды или энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены композиции соединений любых формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**).

[00210] , которые по существу не содержат указанного энантиомера данного соединения. В определенных вариантах осуществления в способах и соединениях по данному изобретению соединения практически не содержат других энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления композиция включает соединение, которое составляет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 98% или от 99% до 100% по массе соединения, а остальная часть включает другие химические виды или энантиомеры.

Изотопно-обогащенные соединения

[00211] Также в данном документе предложены изотопно-обогащенные соединения, включая, но не ограничиваясь ими, изотопно-обогащенные соединения любых формул (**I**)-(**XVIII**), (**XXV**) - (**XXVII**), (**XXX**), (**XXXI**), (**XXXIX**) и (**XL-XLVII**).

[00212] Изотопное обогащение (например, дейтерирование) фармацевтических препаратов для улучшения фармакокинетики («ПК»), фармакодинамики («ФД») и/или профилей токсичности ранее было продемонстрировано в отношении некоторых классов лекарств. См., например, Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).

[00213] Изотопное обогащение лекарственного средства можно использовать, например, для (1) уменьшения или устранения нежелательных метаболитов; (2) увеличения периода полувыведения исходного препарата; (3) уменьшения количества доз, необходимых для достижения желаемого эффекта; (4) уменьшения количества дозы, необходимой для достижения желаемого эффекта; (5) увеличения образования активных метаболитов, если таковые образуются; и/или (6) уменьшения выработки вредных метаболитов в определенных тканях. Изотопное обогащение лекарственного средства также можно использовать для создания более эффективного и/или более безопасного лекарственного средства для комбинированной терапии, независимо от того, является ли комбинированная терапия преднамеренной или нет.

[00214] Замещение атома на один из его изотопов часто приводит к изменению скорости реакции химической реакции. Это явление известно как кинетический изотопный эффект («KIE»). Например, если связь C-H разрывается во время определяющей скорость стадии химической реакции (т. е. стадии с наибольшей энергией переходного состояния), замена этого реакционноспособного водорода (более тяжелым)

изотопом приведет к уменьшению скорости реакции. Кинетический изотопный эффект дейтерия («DKIE») является наиболее распространенной формой KIE. (*См., например*, Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

[00215] Величину DKIE можно выразить как соотношение скоростей данной реакции, в которой разрывается связь C-H, и той же реакции, при которой водород замещается дейтерием, и разрывается связь C-D. DKIE может варьироваться от около одного (без изотопного эффекта) до очень больших чисел, например 50 или более, что означает, что реакция может быть в пятьдесят или более раз медленнее, когда водород заменен дейтерием.

[00216] Замещение водорода тритием («T») приводит к еще более сильной связи, чем в случае дейтерия и дает численно большие изотопные эффекты. Аналогичным образом, замещение изотопов другими элементами, включая, но не ограничиваясь ими, ^{13}C или ^{14}C для углерода; ^{33}S, ^{34}S или ^{36}S для серы; ^{15}N для азота; и ^{17}O или ^{18}O для кислорода может привести к аналогичному кинетическому изотопному эффекту.

[00217] Организм животного экспрессирует разнообразие ферментов с целью устранения посторонних веществ, таких как терапевтические агенты, из его системы циркуляции. Примеры таких ферментов включают ферменты цитохрома P450 («CYP»), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, которые вступают в реакцию с этими чужеродными веществами и преобразуют их в более полярные промежуточные продукты или метаболиты для выведения почками. Некоторые из наиболее распространенных метаболических реакций фармацевтических соединений включают окисление связи углерод-водород (C-H) до пи-связи углерод-кислород (C-O) или углерод-углерод (C=C).. Полученные метаболиты могут быть стабильными или нестабильными в физиологических условиях и могут иметь существенно разные профили ФК/ФД, острой и долгосрочной токсичности по сравнению с исходными соединениями. Для многих лекарств такое окисление происходит быстро. Поэтому эти препараты часто требуют введения многократных или высоких ежедневных доз.

[00218] Следовательно, изотопное обогащение в определенных положениях соединения, предложенного в данном документе, будет вызывать обнаруживаемый KIE, который будет влиять на фармакологические, ФК, ФД и/или токсикологические профили соединения, предложенного в данном документе, по сравнению с аналогичным соединением, имеющим природный изотопный состав.

Композиции и способы применения

Фармацевтические композиции и способы введения

[00219] Соединения, предложенные в данном документе, могут быть включены в фармацевтические композиции с использованием способов, доступных в данной области техники и раскрытых в данном документе. Любое из соединений, представленных в данном документе, может быть предложено в соответствующей фармацевтической композиции и введено подходящим путем введения.

[00220] Способы, предложенные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, представленное в данном документе, и один или более совместимых и фармацевтически приемлемых носителей. В этом контексте термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или внесенный в список в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, а в некоторых вариантах осуществления у людей. Термин «носитель» включает разбавитель, адъювант (например, адъювант Фрейнда (полный и неполный)), эксципиент или несущую среду, с помощью которого вводят терапевтическое средство. Такие фармацевтические носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая нефтяные, животные, растительные или масла синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Когда фармацевтическую композицию используют внутривенно, в качестве носителя может использоваться вода. В качестве жидких носителей также можно использовать солевые растворы, водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для растворов для инъекций. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Martin, E.W., *Remington's* Pharmaceutical Sciences.

[00221] В клинической практике фармацевтические композиции или соединения, представленные в данном документе, можно вводить любым путем, известным в данной области техники. Иллюстративные пути введения включают, но не ограничиваются ими, ингаляционный, внутриартериальный, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, назальный, парентеральный, легочный и подкожный пути. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию или соединение, представленные в данном документе, вводят парентерально.

[00222] Композиции для парентерального введения могут представлять собой эмульсии или стерильные растворы. Парентеральные композиции могут включать, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла и органические сложные эфиры для инъекций (например, этилолеат). Данные композиции также могут содержать смачивающие, изотонизирующие, эмульгирующие, диспергирующие и стабилизирующие агенты. Стерилизацию можно проводить несколькими способами, например, с помощью бактериологического фильтра, облучением или нагреванием. Композиции для парентерального применения также могут быть приготовлены в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять во время применения в стерильной воде или любой другой стерильной среде для инъекций.

[00223] В некоторых вариантах осуществления композиция, предложенная в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию или разовую дозированную форму. Фармацевтические композиции и разовые дозированные формы, предложенные в данном документе, содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических

соединений.

[00224] Фармацевтическая композиция может содержать один или более фармацевтических эксципиентов. Можно использовать любой подходящий фармацевтический эксципиент, при этом специалист в данной области техники может выбрать подходящие фармацевтические наполнители. Неограничивающие примеры подходящих эксципиентов включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п.. Подходит ли конкретный эксципиент для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь им, способ введения лекарственной формы субъекту и конкретную соединение в лекарственной форме. Композиция или единичная лекарственная форма, при желании, также может содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов, или буферных агентов для pH. Соответственно, фармацевтические эксципиенты, предложенные ниже, предназначены для иллюстрации, а не ограничения. Дополнительные фармацевтические эксципиенты включают, например, описанные в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6-е издание (2009), включенный в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00225] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пеногаситель. Можно использовать любой подходящий пеногаситель. В некоторых аспектах пеногаситель выбран из спирта, эфира, масла, воска, силикона, поверхностно-активного вещества и их комбинаций. В некоторых аспектах пеногаситель выбирают из минерального масла, растительного масла, этилен-бис-стеарамида, парафинового воска, сложноэфирного воска, воска на основе жирных спиртов, длинноцепочечного жирного спирта, мыла на основе жирных кислот, сложный эфир жирных кислот, кремнийорганического гликоля, фторкремниевого соединения, сополимера полиэтиленгликоля-полипропиленгликоля, полидиметилсилоксана-диоксида кремния, эфира, октилового спирта, каприлового спирта, триолеата сорбитана, этилового спирта, 2-этилгексанола, диметикона, олеилового спирта, симетикона и их комбинаций.

[00226] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сорастворитель. Иллюстративные примеры сорастворителей включают этанол, поли(этилен)гликоль, бутиленгликоль, диметилацетамид, глицерин и пропиленгликоль.

[00227] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит буфер. Иллюстративные примеры буферов включают ацетат, борат, карбонат, лактат, малат, фосфат, цитрат, гидроксид, диэтаноламин, моноэтаноламин, глицин, метионин, гуаровую камедь и глутамат натрия.

[00228] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель или наполнитель. Иллюстративные примеры носителей или наполнителей включают лактозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, хитозан, стеариновую

кислоту, ксантановую камедь и гуаровую камедь.

[00229] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество. Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ включают d-альфа-токоферол, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид цетилпиридиния, докузат натрия, глицерилбегенат, глицерилмоноолеат, лауриновую кислоту, макрогол 15 гидроксистеарат, миристиловый спирт, фосфолипиды, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полиоксилглицериды, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры сорбитана и полиэтилен(гликоль)сукцинат витамина Е.

[00230] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит агент, препятствующий слеживанию. Иллюстративные примеры средств, препятствующих слеживанию, включают фосфат кальция (трехосновный), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и оксид магния.

[00231] Другие эксципиенты, которые можно использовать с фармацевтическими композициями, включают, например, альбумин, антиоксиданты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, биоабсорбируемые полимеры, хелатирующие агенты, агенты с контролируемым высвобождением, разбавители, диспергирующие агенты, усилители растворения, эмульгирующие агенты, гелеобразующие агенты, основы мазей, усилители проникновения, консерванты, солюбилизирующие агенты, растворители, стабилизаторы и сахара. Конкретные примеры каждого из этих агентов описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6-е издание. (2009), The Pharmaceutical Press, включенной посредством ссылки в данный документ в полном объеме.

[00232] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит растворитель. В некоторых аспектах растворителем является солевой раствор, такой как стерильный изотонический солевой раствор или раствор декстрозы. В некоторых аспектах растворителем является вода для инъекций.

[00233] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в форме частиц, таких как микрочастицы или наночастицы. Микрочастицы и наночастицы могут быть образованы из любого подходящего материала, такого как полимер или липид. В некоторых аспектах микрочастицы или наночастицы представляют собой мицеллы, липосомы или полимерсомы.

[00234] Кроме того, в данном документе предложены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединение, поскольку в некоторых вариантах осуществления вода может способствовать разложению некоторых соединений.

[00235] Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные в данном документе, могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие лактозу, и по меньшей мере один активный

ингредиент, содержащий первичный или вторичный амин, могут быть безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения.

[00236] Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что их можно включать в подходящие наборы для составления. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластик, контейнеры для разовых доз (например, флаконы), блистерные упаковки и стрип-упаковки.

[00237] Безлактозные композиции, предложенные в данном документе, могут содержать эксципиенты, которые хорошо известны в данной области техники и перечислены, например, в Фармакопее США (USP) SP (XXI)/NF (XVI). В общем, безлактозные композиции содержат активный ингредиент, связующее/наполнитель и смазку в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Иллюстративные безлактозные лекарственные формы содержат активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

[00238] Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат один или более эксципиентов, снижающих скорость разложения соединения. Такие эксципиенты, называемые в данном документе «стабилизаторами», включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH-буферы или солевые буферы..

Парентеральные лекарственные формы

[00239] В определенных вариантах осуществления предложены лекарственные формы для парентерального применения. Лекарственные формы для парентерального применения можно вводить субъектам различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и внутриартериальный. Поскольку их введение обычно обходит естественную защиту субъектов от примесей, парентеральные лекарственные формы обычно стерильны или допускают стерилизацию перед введением субъекту. Примеры лекарственных форм для парентерального применения включают, помимо прочего, растворы, готовые для инъекции, сухие продукты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемой среде-носителе для инъекций, суспензии, готовые для инъекции, и эмульсии.

[00240] Подходящие несущие среды, которые можно использовать для получения лекарственных форм для парентерального применения, хорошо известны специалистам в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими, воду для инъекций USP; несущие среды на водной основе, такие как, помимо прочего, инъекция хлорида натрия, инъекция Рингера, инъекция декстрозы, инъекция декстрозы и хлорида натрия, а также

инъекция лактата Рингера; смешивающиеся с водой несущие среды, такие как, но не ограничиваются ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные несущие среды, такие как, но не ограничиваются ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00241] Эксципиенты, которые повышают растворимость одного или более антител, раскрытых в данном документе, также могут быть включены в лекарственные формы для парентерального введения.

Дозировка и разовые лекарственные формы

[00242] При лечении человека врач определяет дозировку, которую он считает наиболее подходящей для профилактического или лечебного лечения, а также в зависимости от возраста, веса, состояния и других факторов, специфичных для субъекта, подлежащего лечению.

[00243] В определенных вариантах осуществления композиция, предложенная в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию или разовую дозированную форму. Фармацевтические композиции и разовые дозированные формы, предложенные в данном документе, содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических антител или их антиген-зависимых фрагментов.

[00244] Количество соединения или композиции, которое будет эффективным для профилактики или лечения расстройства или одного или более его симптомов, будет варьироваться в зависимости от природы, тяжести заболевания или состояния, а также пути введения вводится соединение. Частота и дозировка также будут варьироваться в зависимости от факторов, специфичных для каждого субъекта, в зависимости от применяемой конкретной терапии (например, терапевтических или профилактических средств), тяжести расстройства, заболевания или состояния, пути введения, а также возраста, тела, веса, ответа и прошлой истории болезни субъекта. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем in vitro или на моделях животных.

[00245] В определенных вариантах осуществления иллюстративным примеры дозы композиции включают количества соединения в миллиграммах или микрограммах на килограмм субъекта или массу образца (например, от около 10 микрограммов на килограмм до около 50 миллиграммов на килограмм, от около 100 микрограммов на килограмм до около 25 миллиграммов на килограмм или от около 100 микрограмм на килограмм до около 10 миллиграмм на килограмм). В определенных вариантах осуществления доза соединения, предложенного в данном документе, в расчете на массу соединения, вводимого для профилактики, лечения, контроля или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, равна 0,1 мг/кг, 1 мг/кг. , 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг или 15 мг/кг или более от массы тела субъекта. В другом варианте осуществления дозировку композиции или композиции,

предложенной в данном документе, вводят для профилактики, лечения, контроля или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, равная от 0,1 мг до 200 мг, от 0,1 мг до 100 мг, от 0,1 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 25 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 15 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 7,5 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 до 2,5 мг, от 0,25 мг до 20 мг, от 0,25 до 15 мг, от 0,25 до 12 мг, от 0,25 до 10 мг, от 0,25 мг до 7,5 мг, от 0,25 мг до 5 мг, от 0,25 мг до 2,5 мг, от 0,5 мг до 20 мг, от 0,5 до 15 мг, от 0,5 до 12 мг, от 0,5 до 10 мг, от 0,5 мг до 7,5 мг, от 0,5 мг до 5 мг, от 0,5 мг до 2,5 мг, от 1 мг до 20 мг, от 1 мг до 15 мг, от 1 мг до 12 мг, от 1 мг до 10 мг, от 1 мг до 7,5 мг, от 1 мг до 5 мг или , от 1 мг до 2,5 мг.

[00246] Дозу можно вводить по подходящей схеме, например, один, два, три или четыре раза в неделю. В некоторых случаях может оказаться необходимым использовать дозировки соединения, выходящие за пределы описанных в данном документе диапазонов, как будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, отмечается, что клиницист или лечащий врач будет знать, как и когда прерывать, корректировать или прекращать терапию в зависимости от реакции субъекта.

[00247] Различные терапевтически эффективные количества могут быть применимы при различных заболеваниях и состояниях, как будет легко известно специалистам в данной области. Аналогичным образом, количества, достаточные для профилактики, контроля, лечения или облегчения таких расстройств, но недостаточные для того, чтобы вызвать или достаточные для уменьшения побочных эффектов, связанных с антителами или их антигенсвязывающими фрагментами, предложенными в данномдокументе, также охватываются описанными дозовыми количествами, и схемы частоты приема доз приведены в данном документе. Кроме того, когда субъекту вводят несколько доз композиции, предложенной в данном документе, не обязательно, чтобы все дозировки были одинаковыми. Например, доза, вводимая субъекту, может быть увеличена для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции или может быть уменьшена для уменьшения одного или более побочных эффектов, которые испытывает конкретный субъект.

[00248] В определенных вариантах осуществления лечение или профилактика могут быть начаты с одной или более ударных доз соединения или композиции, предложенных в данном документе, с последующей одной или более поддерживающими дозами.

[00249] В определенных вариантах осуществления доза соединения или композиции, предложенной в данном документе, может быть введена для достижения равновесной концентрации соединения в крови или сыворотке субъекта. Стационарная концентрация может быть определена путем измерения в соответствии с методами, доступными специалистам, или может быть основана на физических характеристиках субъекта, таких как рост, вес и возраст.

[00250] В определенных вариантах осуществления введение той же композиции может быть повторено, и введения могут быть разделены по меньшей мере на один день,

два дня, три дня, пять дней, десять дней, пятнадцать дней, тридцать дней, сорок пять дней, два месяца, семьдесят пять дней, три месяца или шесть месяцев. В других вариантах осуществления введение того же профилактического или терапевтического агента может быть повторено, и введение может быть разделено по меньшей мере на один день, два дня, три дня, пять дней, десять дней, пятнадцать дней, тридцать дней, сорок пять дней, два месяца, семьдесят пять дней, три месяца или шесть месяцев.

Терапевтическое применение

Для терапевтического применения соединения вводят млекопитающему, в некоторых вариантах осуществления - человеку, в фармацевтически приемлемой дозировке, подходящей для введения, такой как известные в данной области техники и обсуждаемые в данном документе, внутривенно в виде болюса или путем непрерывной инфузии в течение длительного времени, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутриспинномозговым, подкожным, внутрисуставным, внутрисиновиальным, интратекальным или внутриопухолевым путями. Соединения также целесообразно вводить перитуморальным, внутриочаговым или околоочаговым путем для оказания как местного, так и системного терапевтического действия. В определенных вариантах осуществления соединения вводят млекопитающему, в некоторых вариантах осуществления человеку, в фармацевтически приемлемой дозировке, подходящей для перорального введения, такой как известные в данной области техники и обсуждаемые в данном документе. Например, соединения по данному изобретению можно вводить человеку перорально в жидкой или твердой форме. Твердые лекарственные формы включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое вещество смешивается с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или: a) наполнителями или расширителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнители, такие как глицерин, d) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут дополнительно содержать буферные агенты. Твердые композиции схожего типа могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00251] Соединения, представленные в данном документе, могут быть пригодны

для лечения любого заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, метаболического заболевания или состояния). В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой любое заболевание или состояние, при котором наблюдается эффект модуляции активности рецептора GLP-1. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой любое заболевание или состояние, при котором наблюдается эффект от агонирования активности рецептора GLP-1. В определенных вариантах осуществления способы снижения уровня глюкозы в крови. В определенных вариантах осуществления способы способствуют синтезу инсулина, стимулируют секрецию инсулина, увеличивают массу β-клеток, модулируют секрецию желудочной кислоты, модулируют опорожнение желудка и/или снижают выработку глюкагона. В определенных вариантах осуществления заболевание и состояние представляет собой сахарный диабет 2 типа.

[00252] В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой ожирение или одно или более заболеваний или состояний, связанных с ожирением. Неограничивающие примеры ожирения и состояний, связанных с ожирением, включают симптоматическое ожирение, простое ожирение, детское ожирение, патологическое ожирение и абдоминальное ожирение (центральное ожирение, характеризующееся абдоминальным ожирением). Неограничивающие примеры симптоматического ожирения включают эндокринное ожирение (например, синдром Кушинга, гипотиреоз, инсулинома, диабет II типа с ожирением, псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм), гипоталамическое ожирение, наследственное ожирение (например, синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Бидля) и ожирение, вызванное приемом лекарств (например, ожирение, вызванное стероидами, фенотиазином, инсулином, препаратами сульфонилмочевины или β-блокаторами).

[00253] Примеры таких заболеваний и состояний, связанных с ожирением, включают, но не ограничиваются ими, расстройства толерантности к глюкозе, диабет (например, диабет 2 типа, диабет с ожирением), расстройство липидного обмена, гиперлипидемию, гипертонию, сердечную недостаточность, гиперурикемию, подагру, жировую дистрофию печени (в том числе неалкогольный стеатогепатит (NASH)), ишемическая болезнь сердца (например, инфаркт миокарда, стенокардия), инфаркт мозга (например, тромбоз головного мозга, транзиторная церебральная ишемическая атака), заболевания костей или суставов (например, остеоартрит коленного сустава, остеоартрит тазобедренного сустава, деформирующий спондилит, люмбаго), синдром апноэ во сне, синдром гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика), расстройство менструального цикла (например, расстройство менструального цикла, расстройство менструальных выделений и цикла, аменорея, аномальные менструальные симптомы), синдром висцерального ожирения и метаболический синдром. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе соединения можно применять для лечения субъектов, у которых проявляются симптомы как ожирения, так и дефицита инсулина.

[00254] В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое

состояние представляет собой диабет. Неограничивающие примеры диабета включают в себя диабет 1 типа, диабет 2 типа (например, диабет 2 типа, лечившийся диетой, диабет 2 типа, получавший лечение сульфонилмочевиной, диабет 2 типа на далеко зашедшей стадии, длительно лечившийся инсулином диабет 2 типа), сахарный диабет (например, инсулиннезависимый сахарный диабет, инсулинозависимый сахарный диабет), гестационный диабет, диабет с ожирением, аутоиммунный диабет и диабет пограничного типа.

[00255] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние связано с диабетом (например, осложнение диабета). Неограничивающие примеры расстройств, связанных с диабетом, включают ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, невропатию, нефропатию (например, диабетическую нефропатию), ретинопатию, диабетическую кардиомиопатию, катаракту, макроангиопатию, остеопению, гиперосмолярную диабетическую кому, инфекционное заболевание (например, респираторные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечные инфекции, инфекции мягких тканей кожи, инфекции нижних конечностей), диабетическую гангрену, ксеростомию, гипакузис, цереброваскулярные расстройства, диабетическую кахексию, замедленное заживление ран, диабетическую дислипидемию, расстройство периферического кровообращения, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, гипертония и факторы риска, связанные с неуправляемыми уровнями холестерина и/или липидов и/или воспаление), НАСГ, перелом костей и когнитивную дисфункцию.

[00256] Другие неограничивающие примеры заболеваний или состояний, связанных с диабетом, включают преддиабет, гиперлипидемию (например, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, высокий уровень холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, постпрандиальная гиперлипемия), метаболический синдром (например, метаболическое расстройство, при котором благоприятный эффект имеет активация GLP-1R, метаболический синдром X), гипертонию, расстройство толерантности к глюкозе (IGT), инсулинорезистентность и саркопению.

[00257] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой диабет и ожирение (диабетизм). В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, пригодны для повышения терапевтической эффективности метформина.

[00258] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой расстройство метаболически важной ткани.

[00259] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой жировую болезнь печени. Жирные заболевания печени включают, помимо прочего, неалкогольную жирнокислотную болезнь печени (НАЖБП), стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), жировую болезнь печени, возникающую в результате гепатита, жировую болезнь печени, возникающую в

результате ожирения, жировую болезнь печени, возникающую в результате от диабета, жировую болезнь печени, возникающую в результате инсулинорезистентности, жировую болезнь печени, возникающую в результате гипертриглицеридемии, абеталипопротеинемию, болезни накопления гликогена, болезнь Вебера-Крисчена, болезнь Вольмана, острую жировую дистрофию печени беременных и липодистрофию.

[00260] Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний, возникающих при отсутствии злоупотребления алкоголем, и обычно характеризуется наличием стеатоза (жировые отложения в печени). Считается, что НАЖБП связана с различными состояниями, например, метаболическим синдромом (включая ожирение, диабет и гипертриглицеридемию) и резистентностью к инсулину. Это может вызвать заболевание печени у взрослых и детей и в конечном итоге привести к циррозу печени (Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9). Тяжесть НАЖБП варьируется от относительно доброкачественного изолированного преимущественно макровезикулярного стеатоза (т. е. неалкогольной жировой печени или НАФЛ) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 SuppkS 186-90). В определенных вариантах осуществления субъект является педиатрическим субъектом (например, 6-16 лет; или 6-12 лет; или 6-10 лет). В определенных вариантах осуществления предмет является взрослым субъектом.

[00261] Другие неограничивающие примеры заболеваний или состояний метаболически важных тканей включают заболевания суставов (например, остеоартрит, вторичный остеоартрит), стеатоз (например, в печени); желчные камни; расстройства желчного пузыря; гастроэзофагеальный рефлюкс; апноэ во сне; гепатит; жирную печень; заболевание костей, характеризующееся изменением костного метаболизма, такое как остеопороз, включая постменопаузальный остеопороз, плохую прочность костей, остеопению, болезнь Педжета, остеолитические метастазы у онкологических больных, остеодистрофию при заболеваниях печени и измененный костный метаболизм, вызванный почечной недостаточностью или гемодиализом, переломами костей, хирургией костей, старением, беременностью, защитой от переломов костей и синдромом недостаточности питания, синдромом поликистозных яичников; заболевания почек (например, хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, терминальную стадию почечной недостаточности); мышечную дистрофию, стенокардию, острую или хроническую диарею, дисфункцию яичек, дыхательную дисфункцию, слабость, сексуальную дисфункцию (например, эректильная дисфункция) и гериатрический синдром. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе химические соединения можно использовать для лечения хирургической травмы путем улучшения восстановления после операции и/или предотвращения катаболической реакции, вызванной хирургической травмой.

[00262] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. Неограничивающие примеры

сердечно-сосудистых заболеваний включают застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, артериосклероз, ишемическую болезнь сердца или заболевание периферических артерий, инсульт, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, гипертонию, сердечную недостаточность, цереброваскулярные нарушения (например, инфаркт мозга), сосудистую дисфункцию, инфаркт миокарда, повышенное артериальное давление (например, 130/85 мм рт. ст. или выше) и протромботическое состояние (на примере высокого уровня фибриногена или ингибитора активатора плазминогена в крови).

[00263] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой неврологическое расстройство (например, нейродегенеративное расстройство) или психиатрическое расстройство. Неограничивающие примеры неврологических расстройств включают резистентность головного мозга к инсулину, легкие когнитивные нарушения (MCI), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), тревогу, деменцию (например, старческое слабоумие), черепно-мозговую травму, хорею Гентингтона, позднюю дискинезию, гиперкинезию, манию, болезнь Паркинсона, синдром Стила-Ричарда, синдром Дауна, миастению, травму нерва, травму головного мозга, сосудистый амилоидоз, кровоизлияние в мозг I с амилоидозом, воспаление головного мозга, атаксию Фридрейха, острый спутанный синдром, амиотрофический боковой склероз (БАС), глаукому и апоптоз-опосредованные дегенеративные заболевания центральной нервной системы (например, болезнь Крейтцфельда-Якоба, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (коровье бешенство), синдром хронического истощения). См., например, US20060275288A1.

[00264] Неограничивающие примеры психических расстройств включают наркотическую зависимость/наркоманию (наркотики, амфетамины и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ). Описанные в данном документе химические соединения могут быть пригодны для улучшения поведенческой реакции на наркотики, вызывающие привыкание, снижения наркотической зависимости, предотвращения рецидивов злоупотребления наркотиками и облегчения тревоги, вызванной отсутствием данного вызывающего привыкание вещества. См., например, US20120021979A1.

[00265] В определенных вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, пригодны для улучшения обучения и памяти за счет повышения пластичности нейронов, облегчения клеточной дифференцировки, а также для сохранения дофаминовых нейронов и двигательной функции при болезни Паркинсона.

[00266] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой нарушение уровня глюкозы натощак (IFG), расстройство гликемии натощак (IFG), гипергликемию, резистентность к инсулину (нарушение гомеостаза глюкозы), гиперинсулинемию, повышенные уровни жирных кислот или глицерина в крови, гипогликемическое состояние, инсулинорезистентный синдром, парестезии, вызванные гиперинсулинемией, гиперлипидемию, гиперхолестеремию, расстройство заживления ран, резистентность к лептину, непереносимость глюкозы, повышение уровня

глюкозы натощак, дислипидемию (например, гиперлипидемия, атерогенная дислипидемия, характеризующаяся высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина ЛПВП), глюкагоному, гиперурикацидемию, гипогликемию (например, ночная гипогликемия) и сопутствующую конечную точку комы, связанную с инсулином.

[00267] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут уменьшить или замедлить прогрессирование пограничного типа, расстройство уровня глюкозы натощак или нарушения гликемии натощак в диабет.

[00268] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное расстройство. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний включают рассеянный склероз, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунное заболевание, связанное с иммунным отторжением, реакцию «трансплантат против хозяина», увеит, невропатии зрительного нерва, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системную красную волчанку, миастению и болезнь Грейвса. См., например, US20120148586A1.

[00269] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой расстройство желудка или кишечника. Неограничивающие примеры этих нарушений включают язвы любой этиологии (например, пептические язвы, синдром Золлингера-Эллисона, язвы, вызванные приемом лекарств, язвы, связанные с инфекциями или другими патогенами), расстройства пищеварения, мальабсорбцию, синдром короткой кишки, ретроцервикальный эндометриоз, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), целиакию, гипогаммаглобулинемическую спру, мукозит, вызванный химиотерапией и/или лучевой терапией, и диарею, воспаление желудочно-кишечного тракта, синдром короткой кишки, язвенный колит, повреждение слизистой оболочки желудка (например, повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином), повреждение слизистой оболочки тонкой кишки и кахексию (например, раковая кахексия, туберкулезная кахексия, кахексия, связанная с заболеваниями крови, кахексия, связанная с эндокринными заболеваниями, кахексия, связанная с инфекционными заболеваниями, кахексия, вызванная синдромом приобретенного иммунодефицита).

[00270] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать для снижения массы тела (например, избыточной массы тела), предотвращения увеличения массы тела, индукции потери массы тела, уменьшения телесного жира или снижения потребления пищи субъектом (например, субъектом, нуждающимся в этом). В определенных вариантах осуществления увеличение веса у субъекта может быть связано с чрезмерным приемом пищи или несбалансированным питанием, или может быть увеличением веса, вызванным сопутствующим лекарственным средством (например, сенсибилизаторами инсулина, обладающими действием, подобным агонисту PPARγ, такими как троглитазон, росиглитазон, энглитазон, циглитазон, пиоглитазон и т. п.). Альтернативно, увеличение веса может быть увеличением веса до

возникновения ожирения или может быть увеличением веса у субъекта, страдающего ожирением. Увеличение веса также может быть вызвано приемом лекарств или увеличением веса после прекращения курения.

[00271] В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или расстройство представляет собой расстройство пищевого поведения, такое как гиперфагия, переедание, булимия или компульсивное переедание.

[00272] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой воспалительное расстройство. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают хронический ревматоидный артрит, деформирующий спондилит, деформирующий артрит, люмбаго, подагру, послеоперационное или посттравматическое воспаление, вздутие живота, невралгию, ларингофарингит, цистит, пневмонию, панкреатит, энтерит, воспалительные заболевания кишечника (включая воспалительные заболевания толстой кишки), воспаление в метаболически важных тканях, включая печень, жир, поджелудочную железу, почки и кишечник, а также провоспалительное состояние (например, повышенные уровни провоспалительных цитокинов или маркеров воспалительного С-реактивного белка в крови).

[00273] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой рак. Подходящие примеры рака включают рак молочной железы (например, инвазивный протоковой рак молочной железы, неинвазивный протоковой рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак простаты, гормононезависимый рак простаты), рак поджелудочной железы (например, рак протоков поджелудочной железы), рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, слизистая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома), рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественная мезотелиома), рак толстой кишки (например, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта), рак прямой кишки (например, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта), колоректальный рак (например, семейный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта), рак тонкой кишки (например, неходжкинская лимфома, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта), рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, рак языка, рак глотки (например, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак гипофарингеальной железы), рак слюнной железы, опухоль головного мозга (например, шишковидная астроцитома, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома), нейролеммома, рак печени (например, первичный рак печени, рак внепеченочных желчных протоков), рак почки (например, почечно-клеточный рак, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника), рак желчных протоков, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников (например, эпителиальный рак яичника, внегонадная герминогенная опухоль, герминогенная опухоль яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности), рак мочевого

пузыря, рак уретры, рак кожи (например, внутриглазная (глазная) меланома, карцинома клеток Меркеля), гемангиому, злокачественную лимфому, злокачественную меланому, рак щитовидной железы (например, медуллярный рак щитовидной железы), рак паращитовидной железы, рак полости носа, рак пазухи, опухоль кости (например, остеосаркома, опухоль Юинга, саркома матки, саркома мягких тканей), ангиофиброма, саркома сетчатки, рак полового члена, опухоль яичка, педиатрическую солидную опухоль (например, опухоль Вильмса, опухоль почки у детей), саркому Капоши, саркому Капоши, вызванную СПИДом, опухоль верхнечелюстной пазухи, фиброзную гистиоцитому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому и лейкоз (например, острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз).

[00274] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения, которые включают введение эффективного количества соединений, предложенных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, количества соединения, описанного в данном документе, эффективного для лечения заболевания или состояния, в комбинации со вторым агентом, эффективным для лечения или профилактики заболевания или состояния. В определенных вариантах осуществления соединение находится в форме фармацевтической композиции или лекарственной формы, как описано в данном документе в другом месте.

[00275] В определенных вариантах осуществления субъект является субъектом, ранее не подвергавшимся лечению. В дополнительных вариантах осуществления субъект ранее получал терапию. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект не ответил на схему лечения одним агентом.

[00276] В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой субъект, который прекратил какое-либо другое лечение из-за одного или более нежелательных явлений, связанных с другим лечением. В определенных вариантах осуществления субъект получал какое-либо другое лечение и прекратил это лечение до применения способа, предложенного в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления субъект получил терапию и продолжает получать эту терапию вместе с введением соединения, предложенного в данном документе. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить совместно с другой терапией для лечения заболевания или состояния по мнению специалиста в данной области. В определенных вариантах осуществления способы или композиции, предложенные в данном документе, можно вводить совместно с пониженной дозой другого метода лечения для лечения заболевания или состояния.

Диагностическое применение

[00277] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, применяются в диагностических целях. Эти способы применения могут быть пригодны, например, для постановки диагноза и/или прогноза заболевания

или состояния, такого как метаболическое заболевание или состояние..

[00278] В некоторых диагностических и прогностических применениях или вариантах осуществления соединение может быть помечено детектируемым фрагментом. Подходящие обнаруживаемые фрагменты включают, но не ограничиваются ими, радиоизотопы, флуоресцентные метки и метки фермент-субстрат. В другом варианте осуществления соединение не обязательно метить, и присутствие соединения можно обнаружить с использованием меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с соединением.

Наборы

[00279] В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, предоставляется в форме набора (т. е. упакованной комбинации реагентов в заранее определенных количествах с инструкциями по выполнению процедуры). В некоторых вариантах осуществления процедура представляет собой диагностический анализ. В определенных вариантах осуществления процедура является терапевтической процедурой.

[00280] В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит растворитель для растворения соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение представлено в форме фармацевтической композиции.

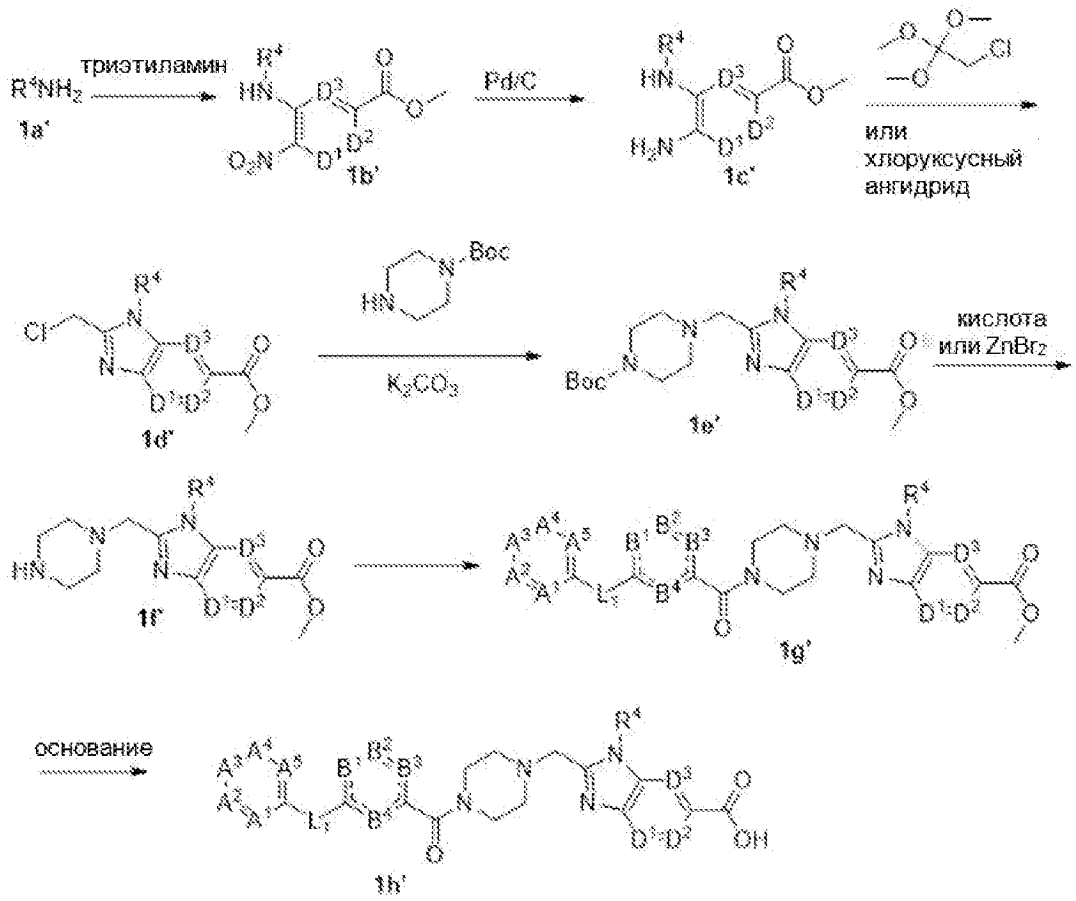
[00281] В некоторых вариантах осуществления наборы могут содержать соединение или композицию, предложенную в данном документе, необязательный второй агент или композицию, а также инструкции, предоставляющие поставщику медицинских услуг информацию относительно применения для лечения расстройства. Инструкции могут быть предоставлены в печатной форме или в форме электронного носителя, такого как дискета, компакт-диск или DVD, или в виде адреса веб-сайта, где можно получить такие инструкции. Единичная доза соединения или композиции, предложенной в данном документе, или второго агента или композиции может включать дозировку, такую, что при введении субъекту может поддерживаться терапевтически или профилактически эффективный уровень соединения или композиции в плазме у субъекта хотя бы один день. В некоторых вариантах осуществления соединение или композиция могут быть включены в виде стерильной водной фармацевтической композиции или композиции сухого порошка (например, лиофилизированного).

[00282] В некоторых вариантах осуществления предложена подходящая упаковка. Используемый в данном документе термин «упаковка» включает твердую матрицу или материал, обычно используемый в системе, способный удерживать в фиксированных пределах соединение, предложенное в данном документе, и/или второй агент, подходящий для введения субъекту. К таким материалам относятся стеклянные и пластиковые (например, полиэтиленовые, полипропиленовые и поликарбонатные) бутылки, флаконы, бумага, пластик, ламинированные конверты из пластиковой фольги и т. п. Если используются методы стерилизации электронным лучом, упаковка должна иметь достаточно низкую плотность, чтобы можно было стерилизовать содержимое.

Способы получения и синтетические методики

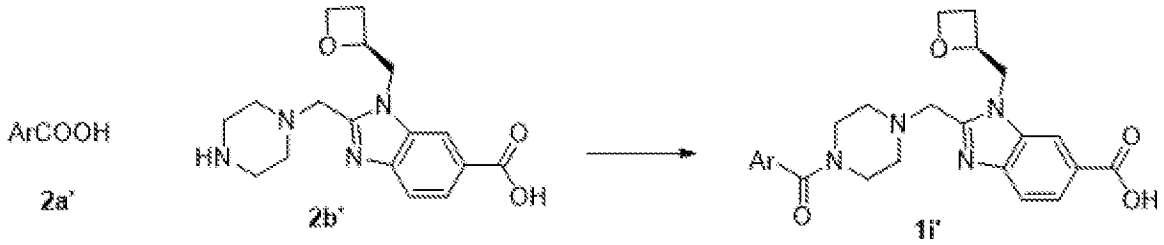
[00283] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают, как описано на **схемах 1-7**. Синтез соединений в данной заявке не ограничивается этими общими реакционными схемами, проиллюстрированными в данном документе. Подробный синтез каждого отдельного соединения можно найти в разделе «Примеры».

Схема 1



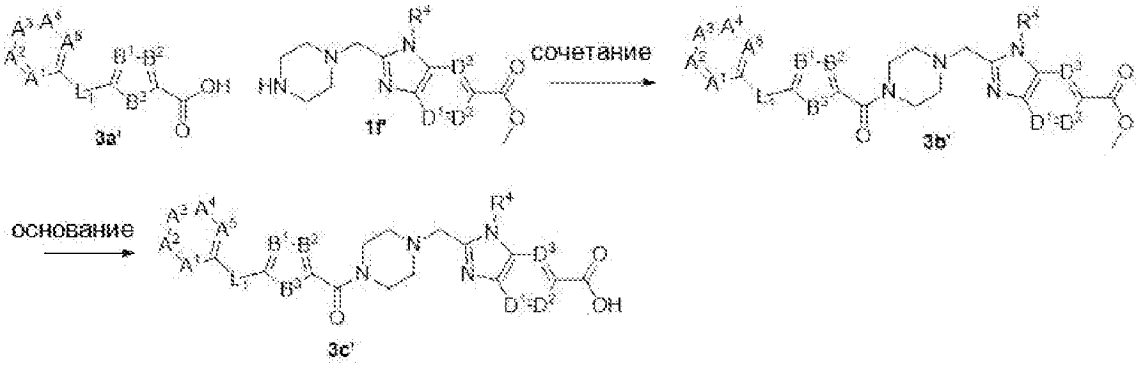
[00284] **Схема 1.** Соединение формулы **1h′** может быть получено как проиллюстрировано на **схеме 1**. Амин может вступать в реакцию с фтор-, нитрозамещенным арилом или гетероарилом посредством реакции SNAr с получением **1b'**. Нитрогруппа в **1b′** будет восстановлена до аминогруппы путем гидрирования. Реакция **1c′** с 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтаном или хлоруксусным ангидридом будет образовывать **1d′**. Алкилирование **1d′** с *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилатом будет давать **1e′**, в котором Boc-защитная группа может быть удалена с помощью ТФУ или HCl. Полученный пиперазин **1f′** может быть конденсирован с карбоновой кислотой с образованием **1g′**, с которого можно снять защиту с получением **1h′.**

Схема 2



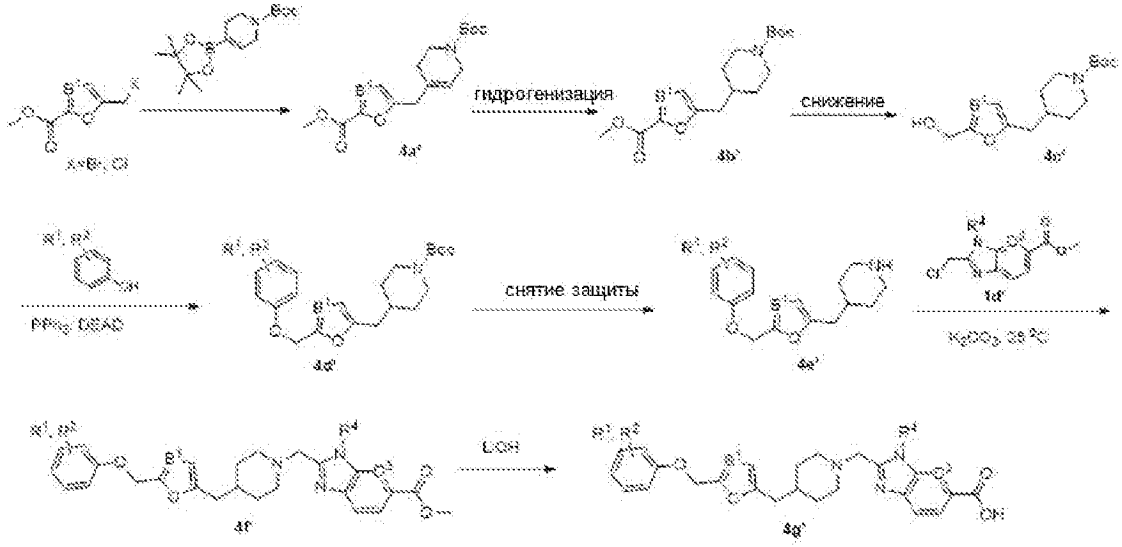
[00285] **Схема 2.** Альтернативно, соединение **1i′** (аналог **1h′**) может быть синтезировано посредством реакции прямой конденсации кислотосодержащего пиперазина **2b′** с карбоновой кислотой **2a′.**

Схема 3



[00286] **Схема 3.**Некоторые альтернативные карбоновые кислоты**3a′** содержат 5-членное гетероарильное кольцо. Они могут быть конденсированы с **1f′** с получением соединения **3b′**, которое может быть гидролизовано с получением **3c′.**

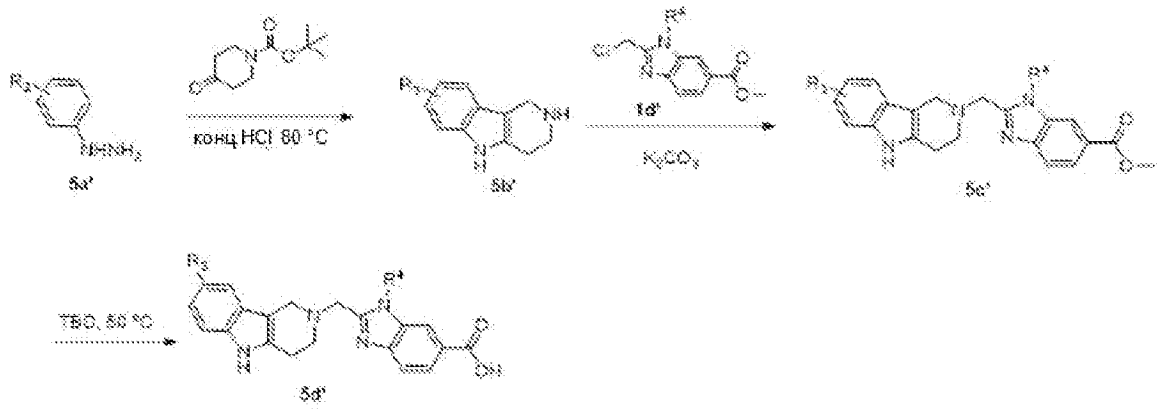
Схема 4



[00287] **Схема 4.** Соединение **4a′** может быть получено из галогенида и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата посредством реакции Сузуки, которая после гидрирования приведет к образованию соединения **4b′**. Восстановление сложноэфирной группы приводит к образованию спирта **4c′**, который можно использовать для получения соединения **4d′** по

реакции Мицунобу. Альтернативно, **4c′** может быть превращен в бромид и может вступать в реакцию с фенолом посредством реакции алкилирования с образованием **4d′**. После снятия защиты группы Boc, **4e′** может быть алкилировано с получением **4f′**, и гидролизовано с получением **4g′.**

Схема 5



[00288] **Схема 5.** Гидразин **5a′** может быть введен в реакцию с *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилатом посредством синтеза индолов по Фишеру с образованием карболина **5b′**, который может быть алкилирован с **1d′** с получением **5c′**. Соединение **5d′** может быть получено посредством гидролиза **5c′.**

Схема 6

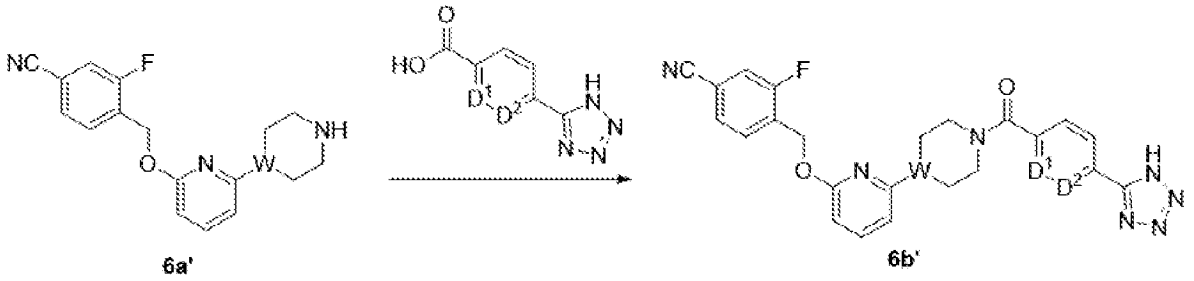
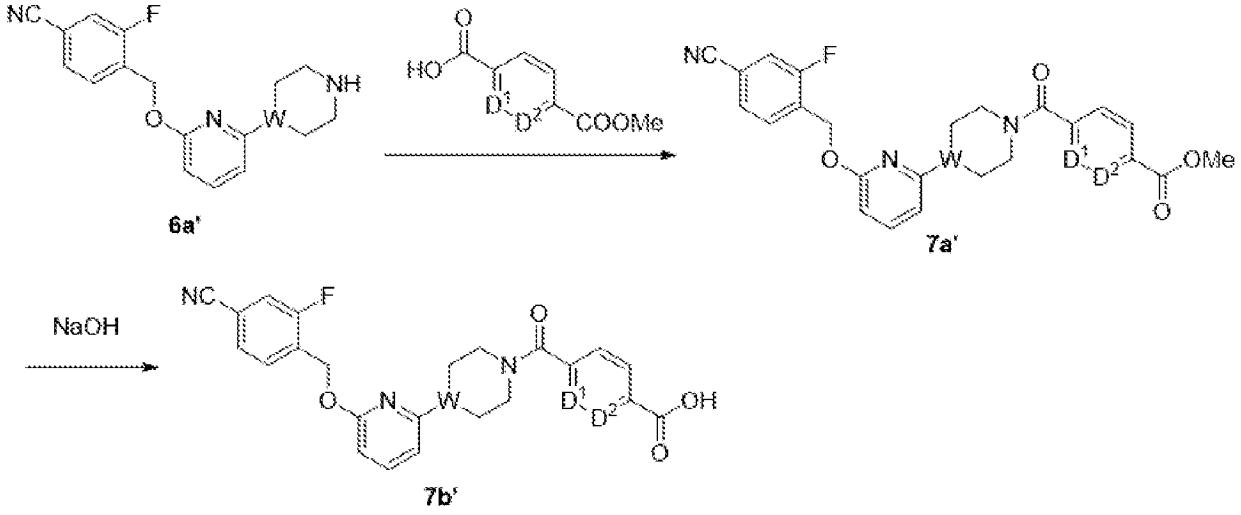
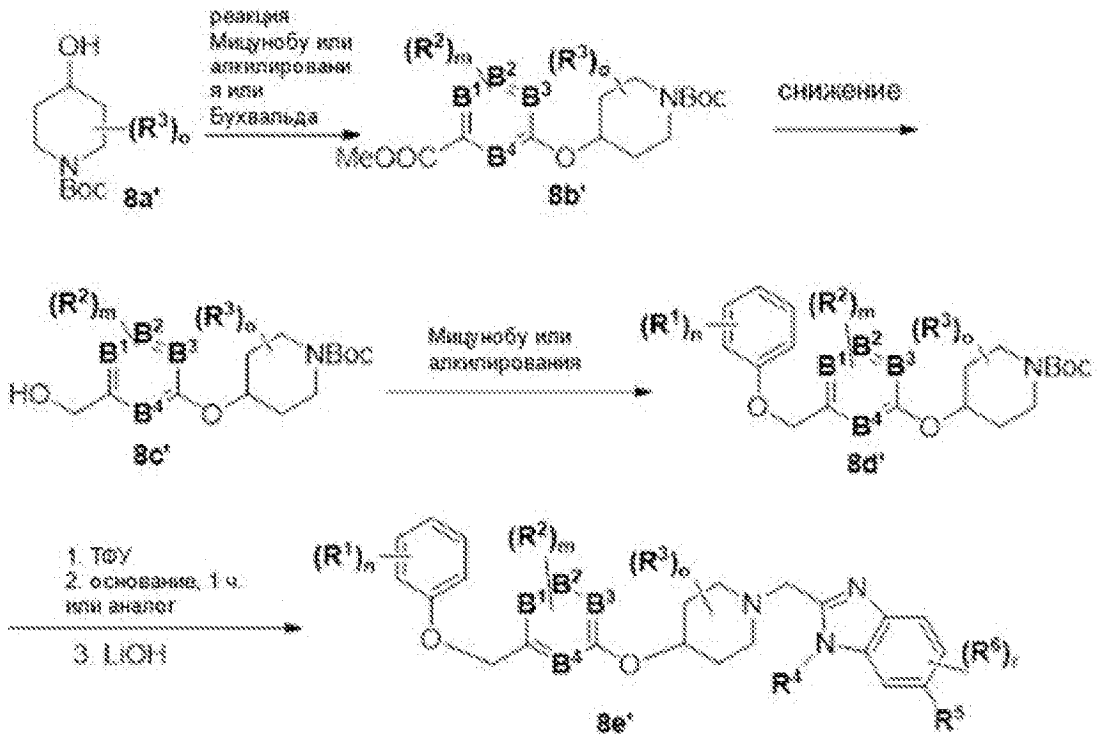


Схема 7



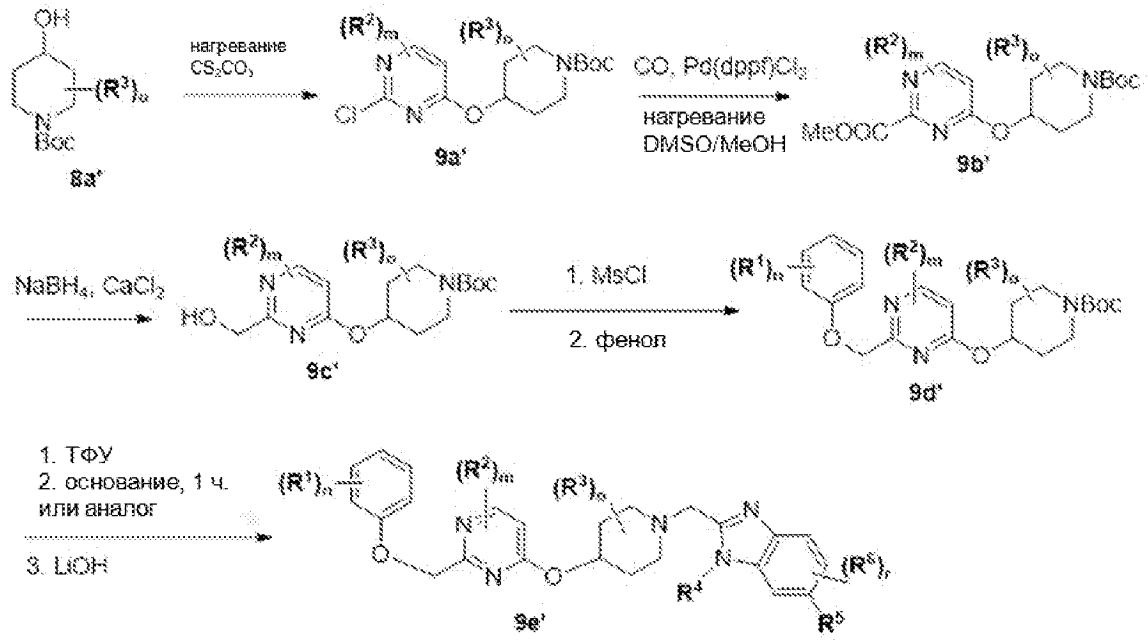
[00289] **Схемы 6** и **7.** Конденсация пиперидина или пиперазина **6a′** с разнообразной карбоновой кислотой приведет к образованию соединения **6b′**, или **7b′.**

Схема 8



[00290] **Схема 8.** (ноль, один или два из B^1, B^2, B^3 и B^4 представляют собой N, а остальные представляют собой CH). Спирт **8a′** может быть использован для синтеза **8b′** посредством реакции Мицунобу со спиртом (например, фенолом) или превращением в мезилат с последующим алкилированием фенолом, или сочетанием с арилгалогенидом посредством реакции Бухвальда с образованием **8b′**. Восстановление сложноэфирной группы **8b′** может дать получить спирта **8c′**. Затем посредством реакции Мицунобу с фенолом или мезилатом образуется **8c′** с последующим алкилированием с фенолом можно получить **8d′**. Снятие защиты Boc-группы с ТФУ с последующим связыванием с **1h** и гидролиз может дать получить **8e′**.

Схема 9



[00291] **Схема 9. 9a′** может быть синтезирован из **8a′** путем алкилирования. Карбонилирование, катализируемое палладием, приведет к образованию сложного эфира **9b′**, который можно восстановить с получением спирта **9c′**. Мезилирование образованного спирта **9c′** с последующим алкилированием с фенол может дать получить **9d′**. Снятие защиты Boc-группы с ТФУ с последующим связыванием с **1h** и гидролиз может дать получить **9e′**.

ПРИМЕРЫ

[00292] *Получение соединений*

[00293] Соединения, используемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методами органического синтеза, известными специалистам в данной области, исходя из коммерчески доступных химикатов и/или соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химикаты» получают из стандартных коммерческих источников, таких как Acros Organics (Питтсбург, Пенсильвания), Advanced ChemBlocks, Inc (Берлингейм, Калифорния), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, включая Sigma Chemical и Fluka), AK Scientific (Юнион-Сити, Калифорния), AstaTech, Inc. (Бристоль, Пенсильвания), Aurum Pharmatech LLC (Франклин Парк, Нью-Джерси), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, Калифорния), Enamine (Монмут Джкт., Нью-Джерси), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Frontier Scientific (Логан, Юта), TCI America (Портленд, Орегон) и VWR (Рэднор, Пенсильвания). Конкретные и аналогичные реагенты необязательно идентифицируются с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также через онлайновые базы данных.

[00294] Подходящие справочники, в которых подробно описан синтез реагентов, подходящих при получении соединений, описанных в данном документе, или приведены

ссылки на статьи, описывающие их получение, включают, например,, «Synthetic Organic Chemistry», John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., «Organic Functional Group Preparations», 2-е издание, Academic Press, Нью_Йорк, 1983; "T. L. Gilchrist, «Heterocyclic Chemistry», 2-е издание, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992; и J. March, «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms и Structure», 4-е издание., Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 1992; R. C. Larock «Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations» 2-е издание (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; «Organic Reactions» (1942-2000) John Wiley & Sons, в 55 томах; и «Chemistry of Functional Groups» John Wiley & Sons, в 73 томах. Некоторые соединения требуют применения защитных групп. Необходимость такой защиты находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Общее описание защитных групп и их использования см. T.W. Greene, P.G.M. Nuts, and Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1999.

[00295] *Аналитические методы и приборы*

[00296] Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker или Varian при 400 или 600 МГц. Спектры ЯМР представлены относительно остаточных сигналов растворителя следующим образом: химический сдвиг δ (м. д.), мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия J (Гц) и интегрирование. В некоторых случаях в качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан (TMC). Масс-спектральные данные были измерены с использованием одной из двух следующих систем A: Система ультраэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) Waters Acquity i-класса с детектором с фотодиодной матрицей Acquity, испарительным детектором по светорассеянию (ELSD) и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные были получены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx 4.1, чистоту характеризовали длиной волны УФ 220 нм, с использованием испарительного детектора по светорассеянию (ELSD) и ионизацией электроспреем в режиме положительных ионов (ИЭР) (колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм). Система B: Agilent ЖХ/МС, состоящий из ЖХ серии 1200 и квадрупольного МС-детектора 6140 (колонка: Agilent USGYL01131, HPH-C18 2,7 мкМ, 2,1×50 мм). Используемые растворители: ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока 0,7 мл/мин. Очистку препаративной ВЭЖХ проводили со скоростью потока 15 мл/мин и детектированием по длине волны УФ 214 нм и 254 нм (Колонка: Jupiter© 10 мкМ Proteo 90 Å, 250×21,2 мм A, растворитель: ацетонитрил/вода, содержащий модификатор, такой как 0,1% трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или уксусная кислота). Чистоту соединений проверяли с помощью аналитической ВЭЖХ (прибор Waters Acquity UPLC H-Class) со скоростью потока 0,5 мл/мин (Acquity BEH C18, колонка 50 x 2,1 мм).

[00297] *Сокращения, используемые в примерах, включают:*

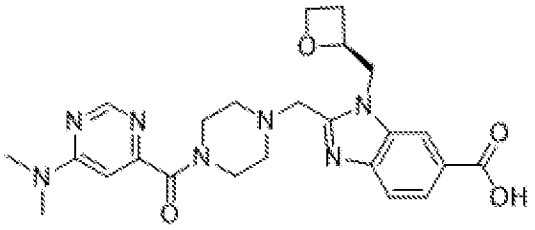
Условные сокращения	**Наименование**
CH_3CN	ацетонитрил

водн.	водный
атм	атмосферы
BINAP	**(1,1′-бинафталин-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин)**
Boc	*трет*-бутоксикарбонил
CCl_4	четыреххлористый углерод
$CDCl_3$	дейтерированный хлорформ
CO	газообразный монооксид углерода
CO_2	Диоксид углерода
Cs_2CO_3	карбонат цезия
CuBr	Бромид меди(I)
$Cu(OAc)_2$	Ацетат меди(II)
DCM	дихлорметан
DEAD	**диэтилазодикарбоксилат**
DIPEA	диизопропилэтиламин
ДМФА	N, N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
Et_3N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	часов
H_2O	вода
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
HOAc	уксусная кислота
K_2CO_3	карбонат калия
KI	Иодид калия
KOH	Гидроксид калия
KOtBu	*трет*-бутоксид калия
$LiAlH_4$	литий алюмогидрид
LiOH	Гидроксид лития
MeOH	метанол
мин	минут

N_2	нитроген
Na_2CO_3	карбонат натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
NaH	гидрид натрия
$NaHCO_3$	гидрокарбонат натрия
NaN_3	Азид натрия
NaOH	гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NH_4Cl	хлорид аммония
NH_4HCO_3	гидрокарбонат аммония
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)
Pd/C	палладий на угле
$Pd(OAc)_2$	ацетат палладия (II)
Препаративная ТСХ	препаративная тонкослойная хроматография
RuPhos-Pd-G2	**хлор(2-дициклогексифосфино-2′,6′-диизопропокси-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II)**
насыщ.	**насыщенный**
t-BuOH	*трет*-бутанол
T_3P	Пропилфосфоновый ангидрид
TBD	1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

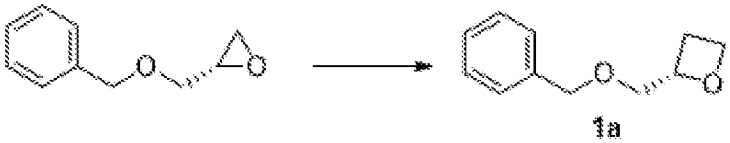
[00298] Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и стеклянную посуду, высушенную в печи, использовали для синтетических преобразований, чувствительных к влаге и/или кислороду. Время реакции и выходы не были оптимизированы. Номера примеров и номера соединений одинаковы.

Пример 1. (S)-2-((4-(6-(Диметиламино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (1)



1

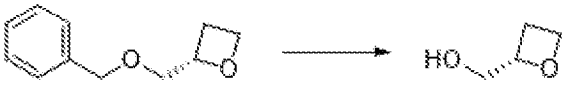
Стадия A. (S)-2-((Бензилокси)метил)оксетан (1a)



1a

[00299] К раствору KOtBu (2,97 г, 30,4 ммоль) в tBuOH (50 мл) добавляли триметилсульфоксоний (6,68 г, 30,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 30 мин, затем добавляли (2S)-2-[(бензилокси)метил]оксиран (5 г, 30,4 ммоль). Смесь нагревали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждали до 25 °C и фильтровали через целит. Фильтр-прессную лепешку промывали петролейный эфир (10 мл). К фильтрату добавляли воду (20 мл), и экстрагировали петролейным эфиром (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным NH_4Cl (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1), с получением указанного в заголовке соединения (**1a**) (2,5 г, 47%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=201,1 $[M+Na]^+$.

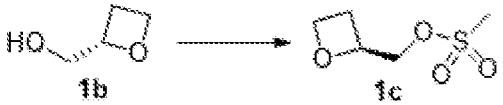
Стадия B. (S)-Оксетан-2-илметанол (1b)



1a 1b

[00300] К раствору **1a** (7 г, 39,3 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (700 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C под давлением 0,4 МПа H_2 в течение 48 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, а полученную неочищенную смесь (**1b**) в ТГФ переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=111,1 $[M+Na]^+$.

Стадия C. (S)-Оксетан-2-илметилметансульфонат (1c)



1b 1c

[00301] К раствору **1b** (6 г, 68 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (17,1 г, 102 ммоль) и триэтиламин (TEA) (13,6 г, 136,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном

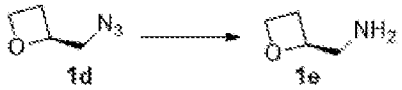
давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**1c**) (6 г, 53,1%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=167,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. (S)-2-(Азидометил)оксетан (1d)



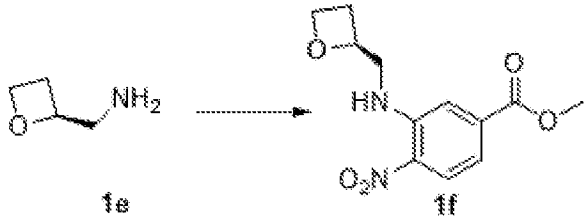
[00302] К раствору **1c** (6 г, 36,1 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли NaN_3 (7,02 г, 108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Органический слой промывали H_2O (10 мл), сушили и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**1d**), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=114,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-Оксетан-2-илметанамин (1e)



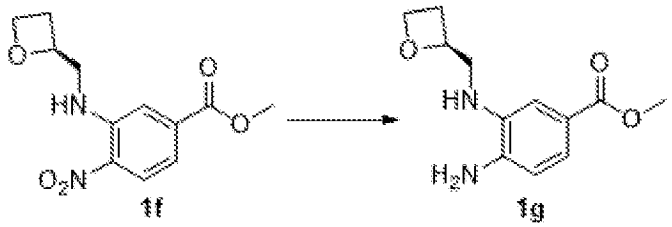
[00303] К раствору **1d** (900 мг, 7,96 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч в атмосфере водородa. После завершения неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат (**1e**) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=88,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (1f)



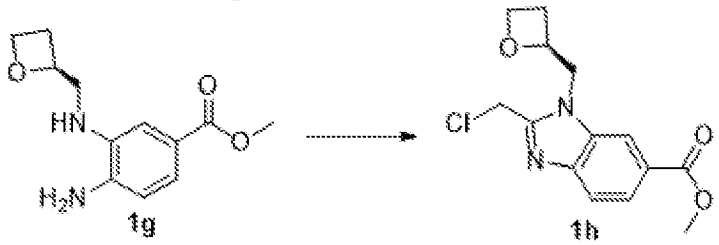
[00304] К раствору **1e** (700 мг, 10,5 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли метил-3-фтор-4-нитробензоат (2,09 г, 10,5 ммоль) и TEA (3,18 г, 31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, затем добавляли воду (15 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**1f**) (1,2 г, 43,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=267,1 $[M+H]^+$.

Стадия G. Метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (1g)



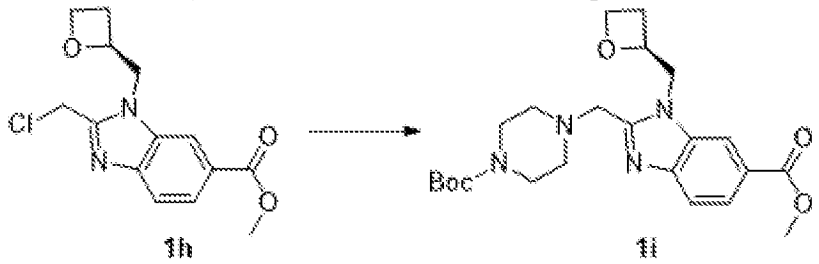
[00305] К раствору **1f** (800 мг, 7,9 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч под давлением 50 фунтов на кв. дюйм H_2. После завершения неочищенную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (**1g**) (0,6 г, 43,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=237,2 $[M+H]^+$.

Стадия H. Метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1h)



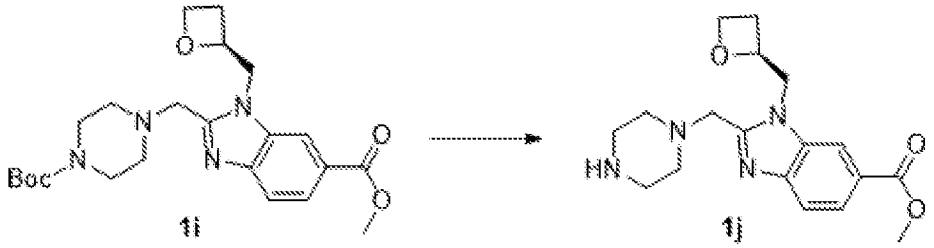
К раствору **1g** (700 мг, 2,96 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (456 мг, 2,96 ммоль) и 4-метил-бензолсульфоновую кислоту (25 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**1h**) (0,6 г, 68,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=295,1 $[M+H]^+$.

Стадия I. Метил-(S)-2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1i)



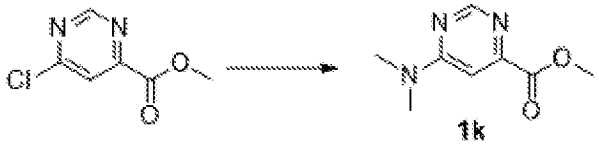
[00306] К раствору **1h** (30 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (18,9 мг, 0,10 ммоль) и K_2CO_3 (22 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. После завершения смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3) и промывали водой (10 мл). Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**1i**) (20 мг, 44,4%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=445,1 $[M+H]^+$.

Стадия J. Метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1j)



[00307] К раствору **1i** (30 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли $ZnBr_2$ (60,8 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. После завершения остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-30% CH_3CN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**1j**) (15 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=345,3 $[M+H]^+$.

Стадия K. Метил-6-(диметиламино)пиримидин-4-карбоксилат (1k)



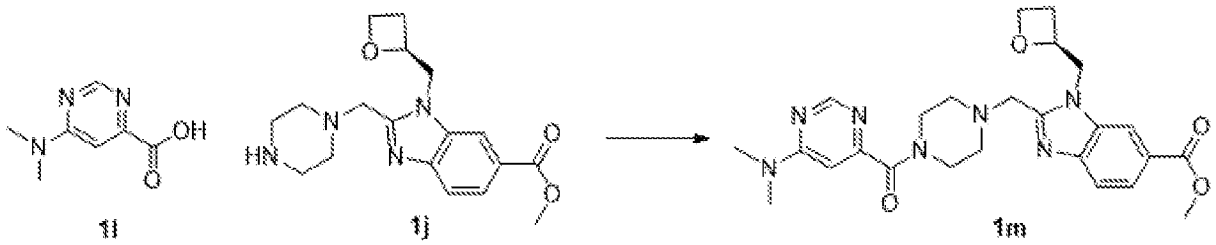
[00308] Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилат (500 мг, 2,28 ммоль), диметиламин (392 мг, 8,69 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (1123 мг, 8,69 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (150 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**1k**) (1,06 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=182,0 $[M+H]^+$.

Стадия L. 6-(Диметиламино)пиримидин-4-карбоновая кислота (1l)



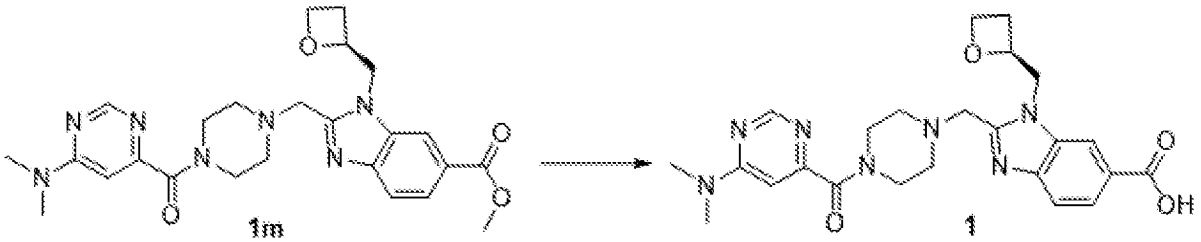
Смесь **1k** (1,0 г, 5,51 ммоль) и гидроксида натрия (1,1 г, 27,6 ммоль) в MeOH:H_2O=10:1 (20 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного остатка, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (**1l**) (346 мг, 37,5%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=168,0 $[M+H]^+$.

Стадия M. Метил-(S)-2-((4-(6-(диметиламино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1m)



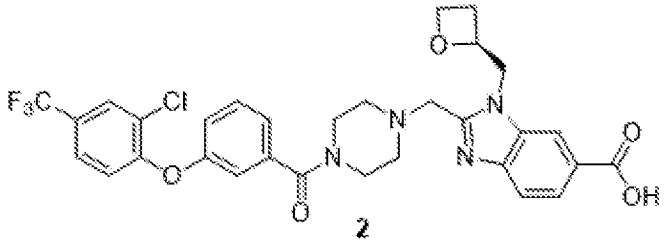
[00309] Смесь **1l** (58 мг, 0,35 ммоль), **1j** (60 мг, 0,17 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (30 мг, 0,23 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида (40 мг, 0,21 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (112 мг, 0,87 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли ДХМ (50 мл), и промывали водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:петролейный эфир=1:4), с получением указанного в заголовке соединения (**1m**) (40 мг, 66,7%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=494,3 $[M+H]^+$.

Стадия N. (S)-2-((4-(6-(Диметиламино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (1)

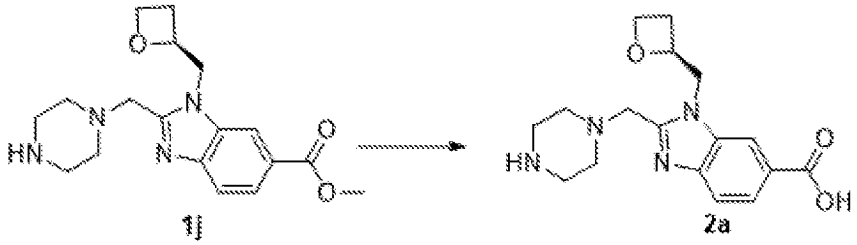


[00310] Смесь **1m** (35 мг, 0,07 ммоль) и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD) (77 мг, 0,24 ммоль) в $CH_3CN:H_2O$=1:1 (20 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (**1**) (15 мг, 34,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 8,57 (с, 1H), 8,20 (шир. с, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 7,71-7,89 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,21 (шир. с, 1H), 4,47-4,74 (м, 3H), 4,24-4,46 (м, 1H), 4,03 (шир. д, J=6,14 Гц, 2H), 3,79 (шир. с, 2H), 3,58 (шир. с, 2H), 3,14 (шир. с, 6H), 2,59-2,73 (м, 2H), 2,57 (шир. с, 2H), 2,34-2,50 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=480,2 $[M+H]^+$.

Пример 2. (S)-2-((4-(3-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (2)

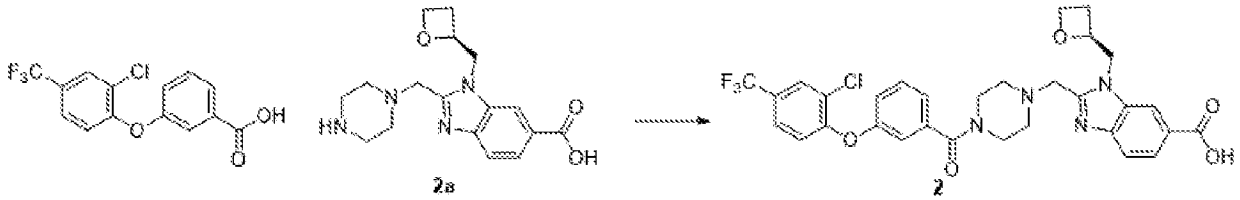


Стадия A. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (2a)



[00311] К раствору **1j** (30 мг, 0,087 ммоль) в CH_3CN (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (24,4 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь доводили до pH=2 с помощью 10% лимонной кислоты. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и H_2O, 0,5% муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**2a**) (15 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=331,3 $[M+H]^+$.

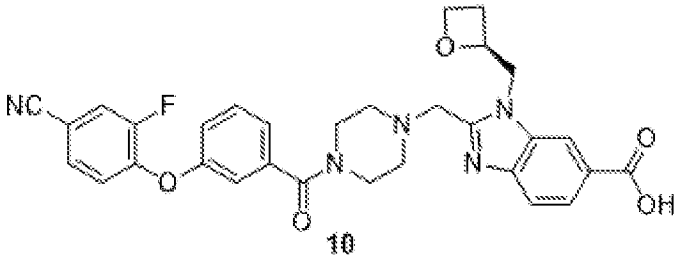
Стадия B. (S)-2-((4-(3-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (2)



[00312] 3-(2-Хлор-4-трифторметилфенокси)бензойную кислоту (4,7 мг, 0,015 ммоль) смешивали с HATU (4,6 мг, 0,012 ммоль) и DIPEA (2,0 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем **2a** (3,3 мг, 0,01 ммоль) добавляли к смеси, а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**2**) (1,2 мг, 17,4%) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,31 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,87 (шир. д, J=2,20 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,62 (шир. дд, J=8,44, 1,83 Гц, 1H), 7,52 (шир. т, J=7,89 Гц, 1H), 7,26 (шир. д, J=7,70 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,07, 1,83 Гц, 1H), 7,06-7,09 (м, 1H), 5,25 (кд, J=7,34, 2,57 Гц, 1H), 4,86-4,87 (м, 1H), 4,68-4,73 (м, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,44 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,03 (шир. д, J=13,57 Гц, 1H), 3,94 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,78 (шир. с, 2H), 3,44-3,53 (м, 2H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,58-2,70 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=629,3 $[M+H]^+$.

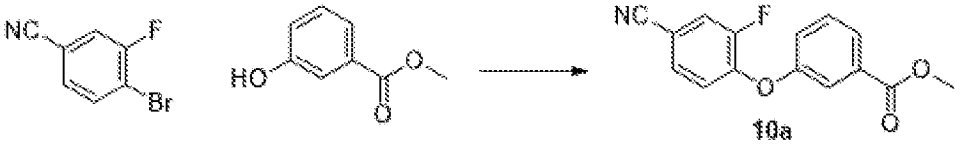
[00313] Примеры соединений **3-7, 13, 21, 22 и 70** синтезировали как описано в примере **2**.

Пример 10. (S)-2-((4-(3-(4-Циано-2-фторфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (10)



10

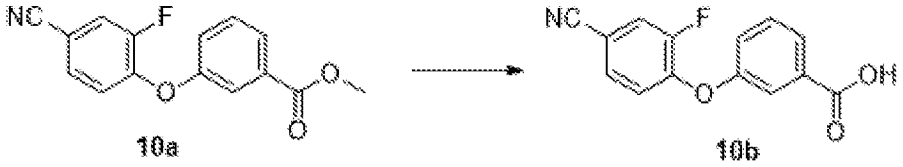
Стадия A. Метил-3-(4-циано-2-фторфенокси)бензоат (10a)



10a

[00314] В колбу загружали метил-3-гидроксибензоат (17 мг, 0,11 ммоль) и ДМФА (1 мл) с последующим добавлением гидрида натрия (60% в минеральном масле, 4,4 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 4-бром-3-фторбензонитрил (20 мг, 0,1 ммоль) и CuBr (2,2 мг, 0,01 ммоль), а полученную смесь нагревали до 100 °C в течение ночи. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**10a**) (1,6 мг, 5,9%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=272,1 $[M+H]^+$.

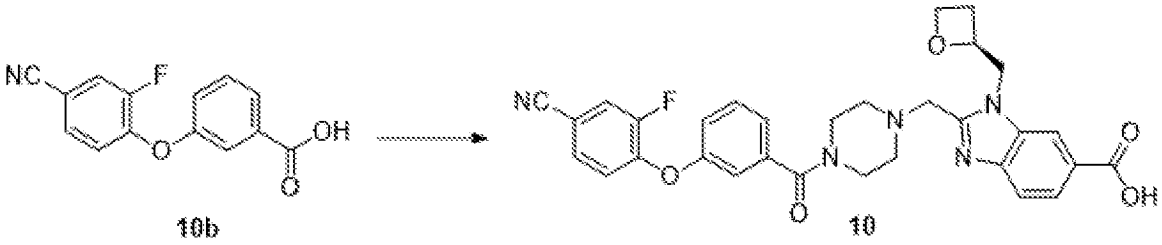
Стадия B. 3-(4-Циано-2-фторфенокси)бензойная кислота (10b)



10a 10b

[00315] LiOH (2,9 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору ТГФ:вода (5:1) (1,2 мл) **10a** (1,6 мг, 0,006 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**10b**) (0,8 мг, 53,3%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=258,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. (S)-2-((4-(3-(4-Циано-2-фторфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (10)

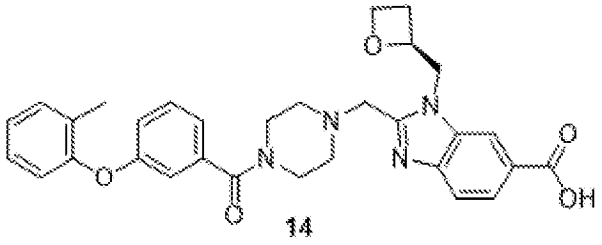


10b 10

[00316] Указанное в заголовке соединение получали из **10b** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B. m/z (ИЭР, +ный ион)=570,2 $[M+H]^+$.

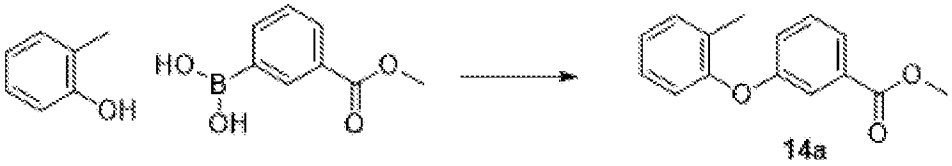
[00317] Примеры соединений **11** и **12** синтезировали как описано в примере **10**.

Пример 14. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(о-толилокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (14)



14

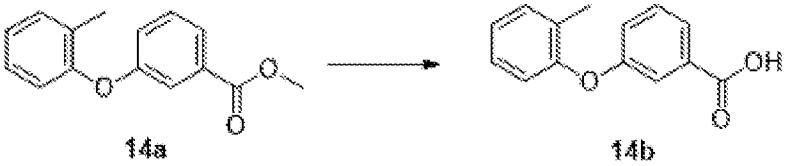
Стадия A. Метил-3-(о-толилокси)бензоат (14a)



14a

[00318] о-Крезол (10,8 мг, 0,1 ммоль), (3-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (36 мг, 0,2 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (36,3 мг, 0,2 ммоль) и молекулярные сита смешивали в сухом ДХМ (4 мл). Добавляли Et_3N (20,2 мг, 0,2 ммоль), а смесь перемешивали в течение ночи. Затем растворитель удаляли *в вакууме*, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**14a**). m/z (ИЭР, +ный ион)=243,1 $[M+H]^+$.

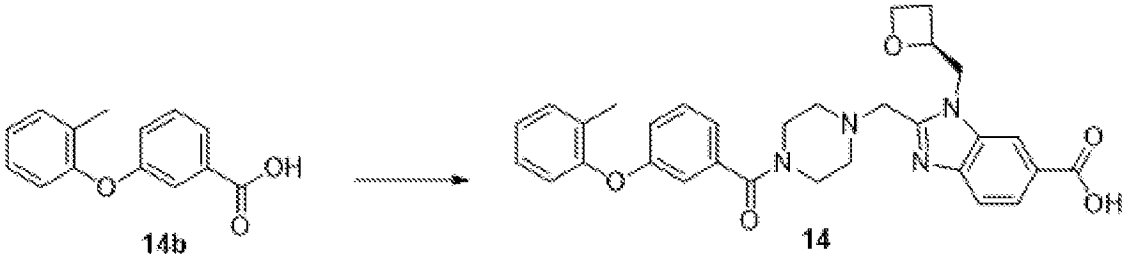
Стадия B. 3-(о-Толилокси)бензойная кислота (14b)



14a 14b

[00319] Указанное в заголовке соединение **14b** получали из **14a** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **10**, стадии B.

Стадия C. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(о-толилокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (14)



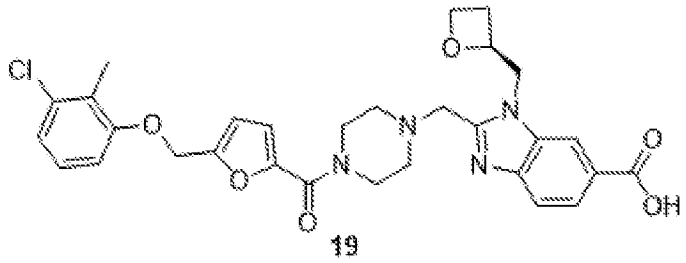
14b 14

[00320] Указанное в заголовке соединение получали из **14b** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, Стадия B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,30 (с, 1H), 7,96 (шир. д, J=8,44 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,89 Гц, 1H), 7,30 (шир. д, J=7,34 Гц, 1H), 7,21 (шир. т, J=7,52 Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,34 Гц, 1H), 6,95-7,00 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,07 Гц, 1H), 6,81-6,88 (м, 1H), 5,24

(кд, J=7,15, 2,75 Гц, 1H), 4,86-4,87 (м, 1H), 4,67-4,73 (м, 1H), 4,59-4,67 (м, 1H), 4,44 (дт, J=8,99, 6,14 Гц, 1H), 4,02 (д, J=13,94 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,57 Гц, 1H), 3,76 (шир. с, 2H), 3,38-3,49 (м, 2H), 2,76-2,83 (м, 1H), 2,57-2,65 (м, 2H), 2,44-2,57 (м, 3H), 2,18 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=541,4 $[M+H]^+$.

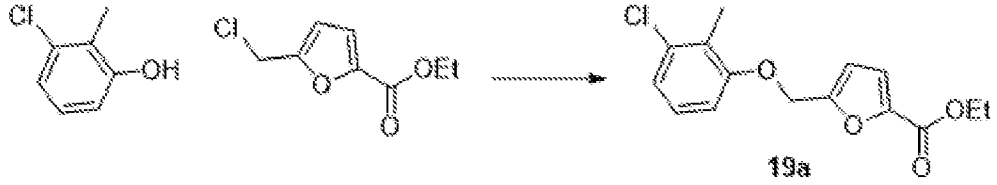
[00321] Примеры соединений **15**, **16, 17, 18, 23 и 57** синтезировали как описано в примере **14**.

Пример 19. (S)-2-((4-(5-((3-Хлор-2-метилфенокси)метил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (19)



19

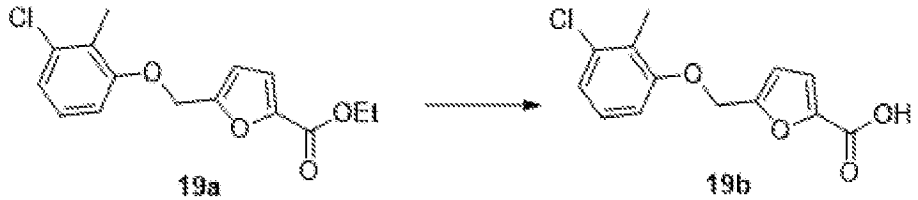
Стадия A. Этил-5-((3-хлор-2-метилфенокси)метил)фуран-2-карбоксилат (19a)



19a

[00322] В колбу загружали этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилат (18 мг, 0,1 ммоль), этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилат (16 мг, 0,12 ммоль), K_2CO_3 (32 мг, 0,24 ммоль) и ДМФА (1 мл). Суспензию перемешивали в течение ночи и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**19a**) (28 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=295,0 $[M+H]^+$.

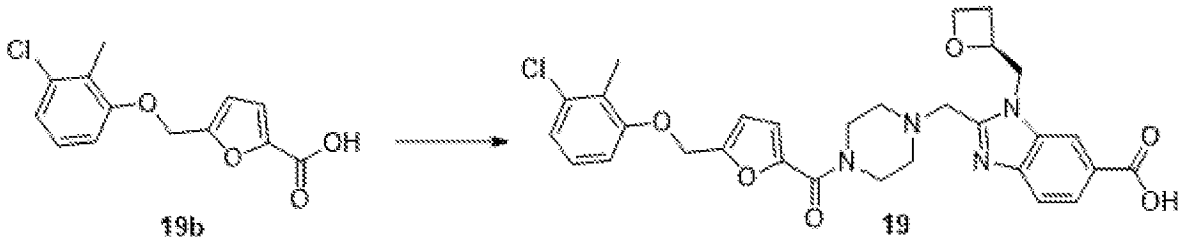
Стадия B. 5-((3-Хлор-2-метилфенокси)метил)фуран-2-карбоновая кислота (19b)



19a 19b

[00323] Указанное в заголовке соединение получали из **19a** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **59**, стадии C.

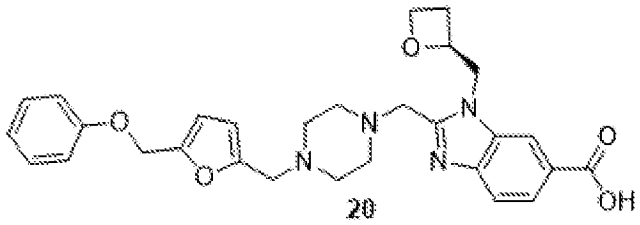
Стадия C. (S)-2-((4-(5-((3-Хлор-2-метилфенокси)метил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (19)



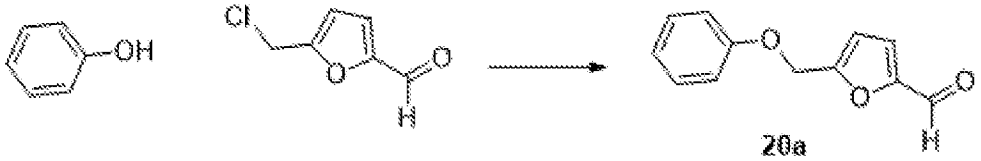
[00324] Указанное в заголовке соединение получали из **19b** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, Стадия B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,26 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,44, 1,10 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 1H), 6,97-7,04 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,07 Гц, 1H), 6,62 (д, J=3,30 Гц, 1H), 5,26 (кд, J=7,15, 2,75 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,86-4,89 (м, 1H), 4,69-4,75 (м, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,45 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,57 Гц, 1H), 3,95 (д, J=13,57 Гц, 1H), 3,76 (шир. с, 4H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,48-2,64 (м, 5H), 2,20 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=579,2 $[M+H]^+$.

[00325] Примеры соединений **24**, **26**, **30**, **31**, **41**, **42**, **43**, **47**, **49**, **55**, **64-69, 71 и 81** синтезировали аналогично тому, как описано в примере **19**.

Пример 20. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-((5-(феноксиметил)фуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (20)

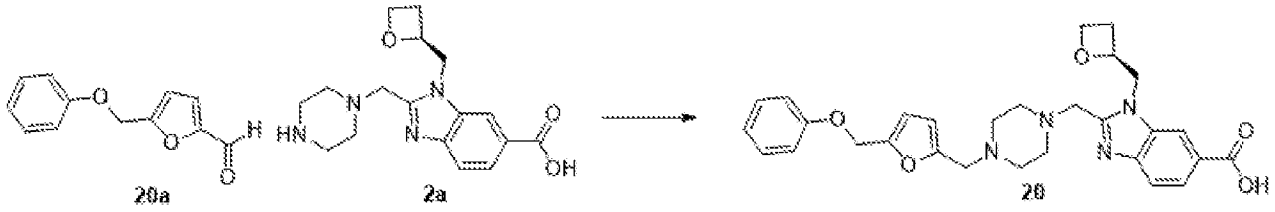


Стадия A. 5-(Феноксиметил)фуран-2-карбальдегид (20a)



[00326] Указанное в заголовке соединение получали из фенола и 5-(хлорметил)фуран-2-карбальдегида методиками , аналогичными тем, которые были описаны в примере **19**, стадии A.

Стадия B. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-((5-(феноксиметил)фуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (20)

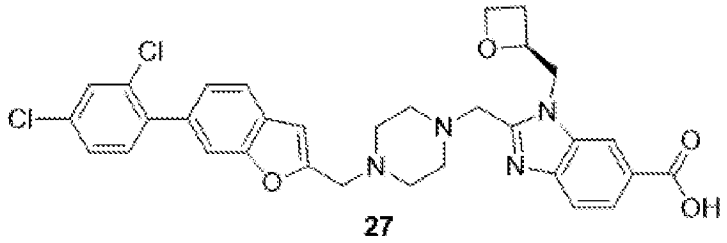


[00327] К метоксиэтанольному (1 мл) раствору 5-(феноксиметил)фуран-2-карбальдегида (2,0 мг, 0,01 ммоль) и **2a** (1,7 мг, 0,005 ммоль) добавляли 5-этил-2-метилпиридинборан (1,1 мкл, 0,0075 ммоль), и HOAc (0,4 мкл, 0,0075 ммоль). Смесь

перемешивали при 60 °C в течение ночи, и последовательно охлаждали. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**20**) (2,4 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,27-8,35 (м, 1H), 7,96 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 6,93-6,98 (м, 2H), 6,87-6,91 (м, 1H), 6,45 (шир. д, J=2,93 Гц, 1H), 6,36 (шир. с, 1H), 5,21 (кд, J=7,21, 2,57 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,78-4,82 (м, 2H), 4,66 (шир. дд, J=15,41, 2,57 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,43 (дт, J=9,17, 6,05 Гц, 1H), 4,01 (д, J=13,94 Гц, 1H), 3,91 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 2H), 2,76 (дтд, J=11,32, 8,09, 8,09, 6,24 Гц, 1H), 2,54-2,72 (м, 8H), 2,44-2,52 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=517,2 $[M+H]^+$.

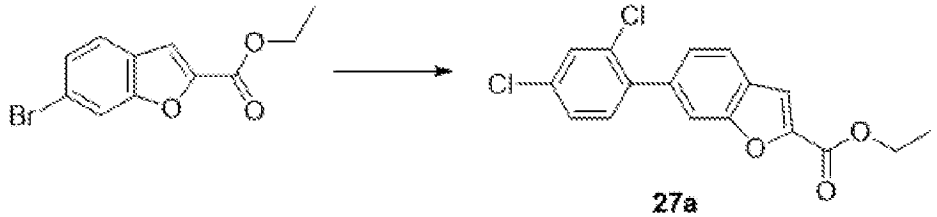
[00328] Примеры соединений **8**, **9**, **35** и**63** синтезировали как описано в примере **20**.

Пример 27. (S)-2-((4-((6-(2,4-Дихлорфенил)бензофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (27)



27

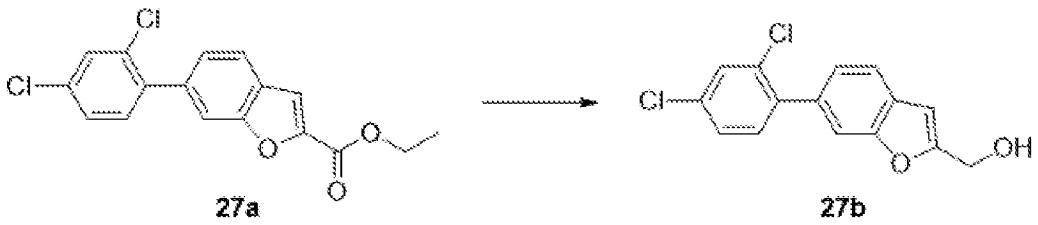
Стадия A. Этил-6-(2,4-дихлорфенил)бензофуран-2-карбоксилат (27a)



27a

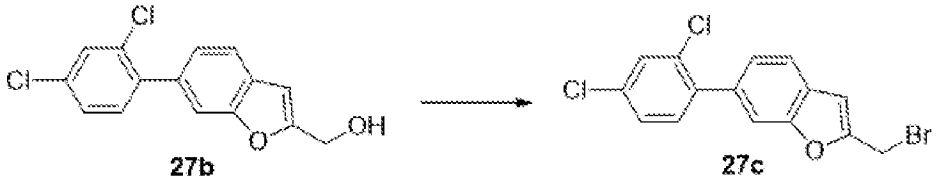
[00329] В атмосфере азота комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорида с дихлорметаном (1:1) (1,52 г, 1,8 ммоль), (2,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (2,13 г, 11,1 ммоль) и этил-6-бром-1-бензофуран-2-карбоксилат (2,5 г, 9,3 ммоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (24 мл), K_2CO_3 (3,86 г, 27,8 ммоль) и воды (12 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °C, перемешивали в течение одного часа, и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл, x2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*н*-пентан:EtOAc=95:5) с получением указанного в заголовке соединения (**27a**) в виде белого твердого вещества (1,5 г, 43%). m/z (ИЭР, +ный ион)=357,0 $[M+Na]^+$.

Стадия B. (6-(2,4-Дихлорфенил)бензофуран-2-ил)метанол (27b)



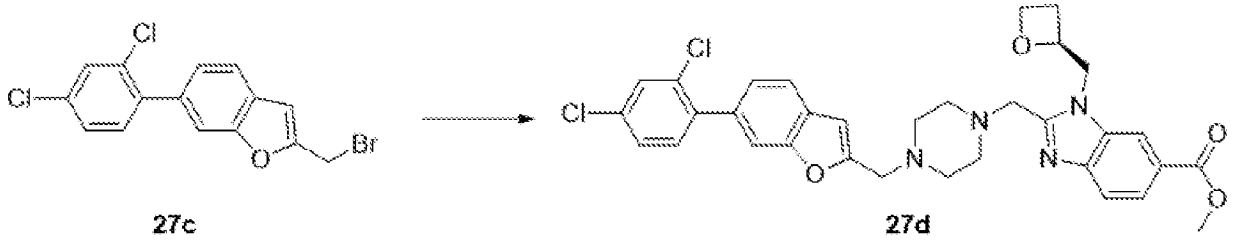
[00330] В колбу загружали $LiAlH_4$ (0,2 г, 5,1 ммоль) и ТГФ (30 мл). Затем **27a** (1,5 г, 4,7 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляли по каплям при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 ч, затем гасили медленным добавлением этилацетата (5 мл) при 0 °C. После удаления растворителей, неочищенный остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в петролейном эфире 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (**27b**) в виде белого твердого вещества (386,1 мг, 27,8%). m/z (ИЭР, +ный ион)=275,0 $[M-OH]^+$.

Стадия C. 2-(Бромметил)-6-(2,4-дихлорфенил)бензофуран (27c)



[00331] К перемешиваемому раствору **27b** (50 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трибромид фосфора (73 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение одного часа и разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (2 мл). Реакционную смесь затем экстрагировали ДХМ (3 мл x 3) и промывали солевым раствором (3 мл). Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в петролейном эфире 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**27c**) (53 мг, 81,6%) в виде желтого масла.

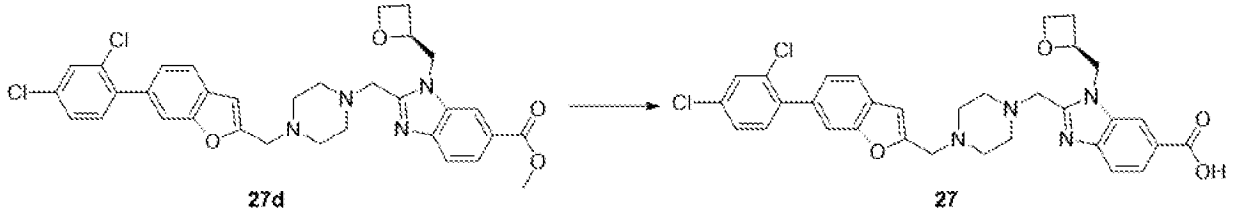
Стадия D. Метил-(S)-2-((4-((6-(2,4-дихлорфенил)бензофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил) метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (27d)



[00332] **27c** (20 мг, 0,056 ммоль) добавляли к раствору **1j** (19 мг, 0,056 ммоль) и карбоната калия (31 мг, 0,225 ммоль,) в ДМФА (0,5 мл), и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 мл x 2).

Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в дихлорметане 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (**27d**) (17 мг, 44,0%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=619,2 $[M+H]^+$.

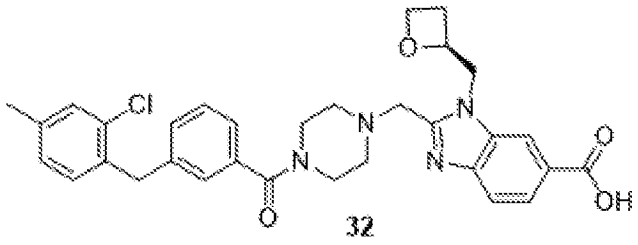
Стадия E. (S)-2-((4-((6-(2,4-Дихлорфенил)бензофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (27)



[00333] К смеси **27d** (17 мг, 0,028 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (8 мг, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_4HCO_3 в качестве модификатора, градиентное элюирование 0-80%) с получением указанного в заголовке соединения **27** (3,3 мг, 18,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 8,18 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,31 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 4,72-4,57 (м, 3H), 4,39-4,34 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,78-2,58 (м, 8H), 2,48-2,37 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=605,1 $[M+H]^+$.

[00334] Пример соединения **28** синтезировали как описано в примере **27**.

Пример 32. (S)-2-((4-(3-(2-Хлор-4-метилбензил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (32)

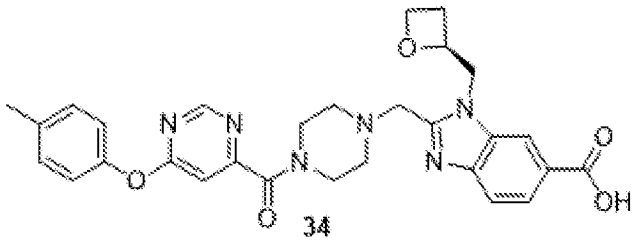


[00335] Указанное в заголовке соединение получали из метил-3-(бромметил)бензоата и (2-хлор-4-метилфенил)бороновой кислоты методиками , аналогичными тем, которые были описаны в примере **59**, стадиях B и C с последующим получением методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,29-8,33 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 5,24 (кд, J=7,34, 2,57 Гц, 1H), 4,86-4,87 (м, 1H), 4,67-4,74 (м, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,44 (дт, J=9,26, 6,01 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,03 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,94 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,70-3,82 (м, 2H), 3,36-3,45 (м, 2H), 2,80 (дтд, J=11,23, 8,14, 8,14, 6,24 Гц,

1H), 2,57-2,68 (м, 2H), 2,41-2,57 (м, 3H), 2,26-2,30 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=573,2 $[M+H]^+$.

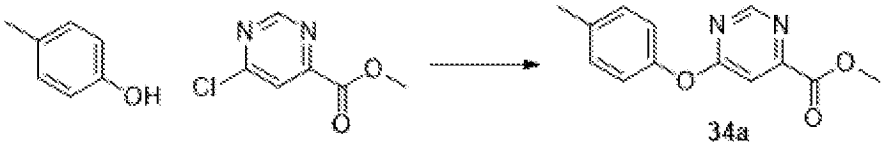
[00336] Примеры соединений **33**, **48** и **56** синтезировали как описано в примере **32**.

Пример 34. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(*п*-толилокси)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (34)



34

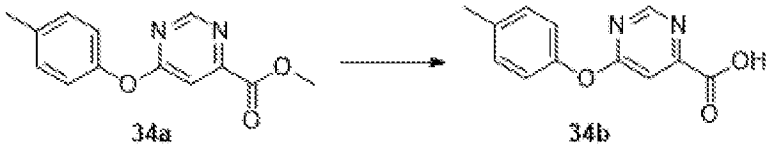
Стадия A. Метил-6-(*п*-толилокси)пиримидин-4-карбоксилат (34a)



34a

[00337] Метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилат (1 г, 5,81 ммоль), *п*-крезол (0,94 г, 8,71 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,94 г, 8,71 ммоль) последовательно добавляли к ДМСО (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. После завершения смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1), с получением указанного в заголовке продукта (**34a**) (0,76 г, 53%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=245,1 $[M+H]^+$.

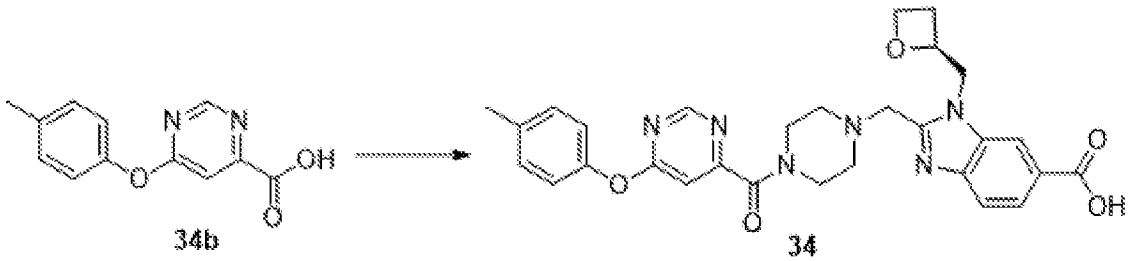
Стадия B. 6-(*п*-Толилокси)пиримидин-4-карбоновая кислота (34b)



34a 34b

[00338] **34a** (1,1 г, 4,5 ммоль) растворяли в смеси растворителей MeOH:H_2O (20 мл:7 мл). Добавляли гидроксид натрия (1,8 г, 45 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл), а смесь доводили до pH=6,0 с помощью 10% лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:2), с получением указанного в заголовке продукта **34b** (830 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=231,1 $[M+H]^+$.

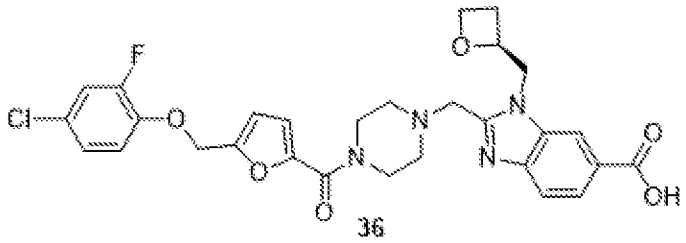
Стадия C. (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(*п*-толилокси)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (34)



34b 34

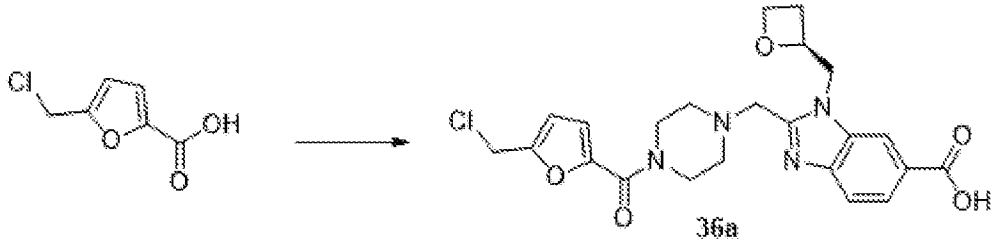
[00339] Указанное в заголовке соединение получали из **34b** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, Стадия B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,71 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,30-8,34 (м, 1H), 7,96 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H), 5,25 (кд, J=7,21, 2,57 Гц, 1H), 4,85-4,89 (м, 1H), 4,68-4,75 (м, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,44 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,04 (шир. д, J=13,57 Гц, 1H), 3,96 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,50 (шир. дд, J=6,05, 3,85 Гц, 2H), 2,76-2,84 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 2H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 1H), 2,37 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=543,3 $[M+H]^+$.

Пример 36. (S)-2-((4-(5-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)фуран-2-карбонил)-пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (36)



36

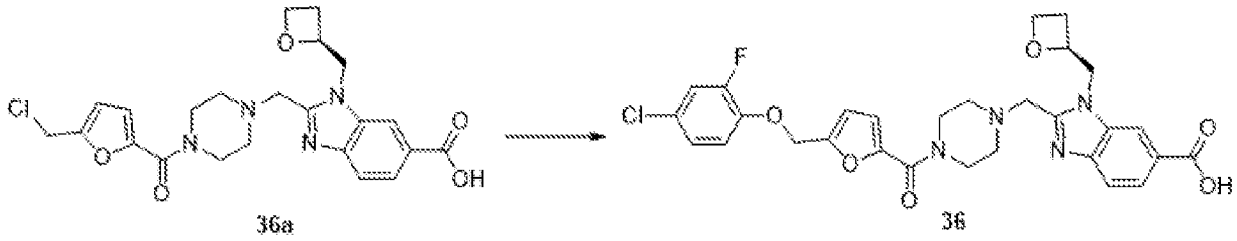
Стадия A. (S)-2-((4-(5-(Хлорметил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (36a)



36a

[00340] Указанное в заголовке соединение получали из 5-(хлорметил)фуран-2-карбоновой кислоты и **2a** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B.

Стадия B. (S)-2-((4-(5-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (36)

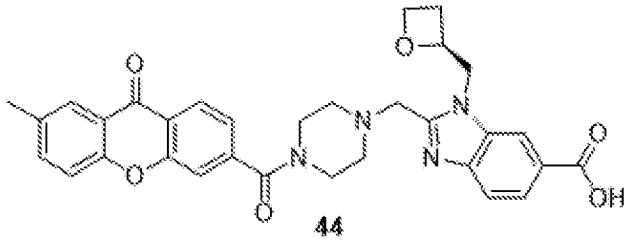


36a 36

[00341] 4-Хлор-2-фторфенол (1,1 мг, 0,008 ммоль) и **36a** (3,2 мг, 0,007 ммоль) обрабатывали K_2CO_3 (2,2 мг, 0,016 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**36**) (0,4 мг, 8,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (с, 1H), 7,98 (шир. д, J=8,44 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,13-7,22 (м, 2H), 7,09 (ддд, J=8,80, 2,57, 1,47 Гц, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 6,64 (д, J=3,30 Гц, 1H), 5,26 (кд, J=7,21, 2,57 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,86-4,90 (м, 1H), 4,73 (шир. дд, J=15,41, 2,57 Гц, 1H), 4,60-4,69 (м, 1H), 4,46 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,06 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,97 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,76 (шир. с, 4H), 2,81 (м, 1H), 2,53-2,68 (шир. с, 4H), 2,52 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=583,2 $[M+H]^+$.

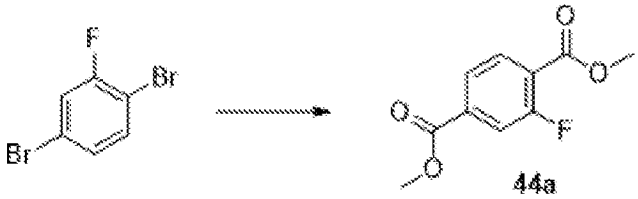
[00342] Примеры соединений **37**, **38**, **39** и **40** синтезировали как описано в примере **36**.

Пример 44. (S)-2-((4-(7-Метил-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (44)



44

Стадия A. Диметил-2-фтортерефталат(44a)

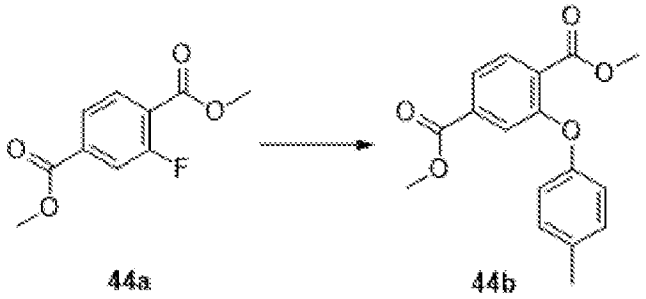


44a

[00343] К смеси 1,4-дибром-2-фторбензола (1,0 г, 3,9 ммоль) в MeOH:ДМСО (20 мл, 1:1) добавляли $Pd(OAc)_2$ (253 мг, 0,78ммоль), DPPP (321 мг, 0,78 ммоль) и TEA (5,4 мл, 39 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч в атмосфере CO из баллона. После завершения реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке продукта (**44a**) (500 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.

д. 8,00-7,96 (м, 1H), 7,85 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=11,0, 1,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).

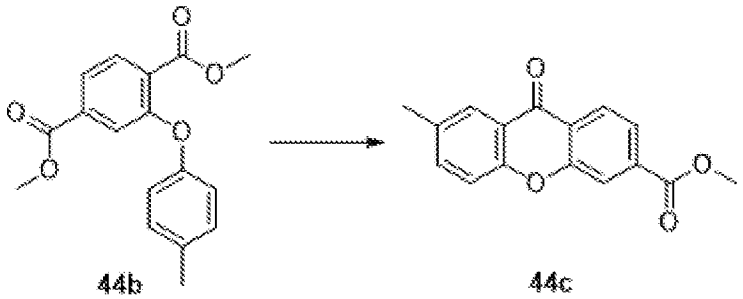
Стадия B. Диметил-2-(*n*-толилокси)терефталат(44b)



44a 44b

[00344] К смеси **44a** (600 мг, 2,8 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли *n*-крезол (458 мг, 4,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,1 г, 8,4 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1), с получением указанного в заголовке продукта(**44b**) (400 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=301,1 $[M+H]^+$.

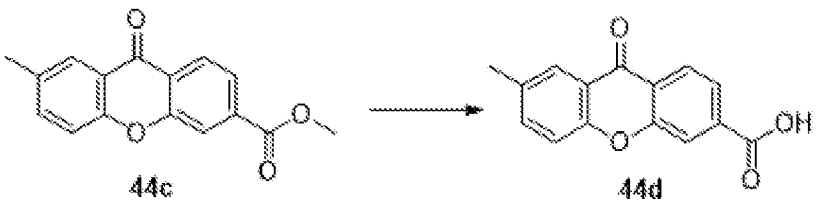
Стадия C. Метил-7-метил-9-оксо-9H-ксантен-3-карбоксилат (44c)



44b 44c

[00345] Смесь **44b** (0,5 г, 1,665 ммоль) в PPA (30 мл) перемешивали при 125 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл), промывали насыщ. водн. раствор Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**44c**) (205 мг) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=269,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 7-Метил-9-оксо-9H-ксантен-3-карбоновая кислота (44d)

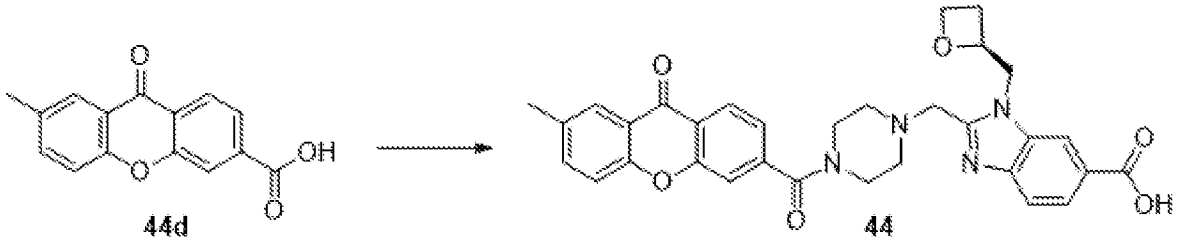


44c 44d

[00346] К смеси **44c** (250 мг, 0,93 ммоль) в MeOH:H_2O (6 мл:2 мл) добавляли NaOH (373 мг, 9,31 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл). Затем смесь доводили до pH=6 с помощью 10%

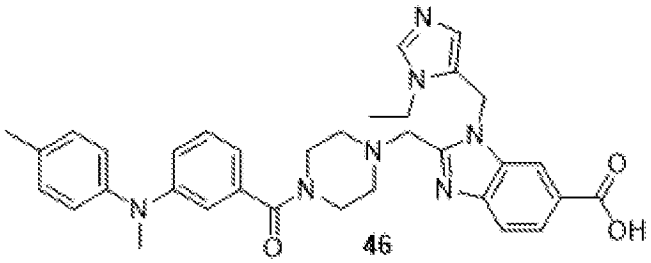
лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc =1:2), с получением указанного в заголовке соединения (**44d**) (180 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=255,0 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-(7-Метил-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (44)

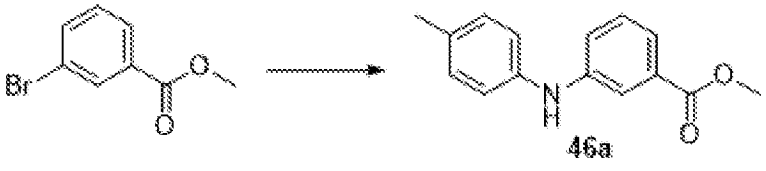


[00347] Указанное в заголовке соединение получали из **44d**, и **2a** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (д, J=8,07 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06-8,09 (м, 1H), 7,93-7,97 (м, 1H), 7,70 (шир. дд, J=8,44, 2,20 Гц, 1H), 7,64 (шир. д, J=8,44 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,44-7,47 (м, 1H), 5,25 (кд, J=7,34, 2,57 Гц, 1H), 4,84-4,90 (м, 1H), 4,68-4,76 (м, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,45 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,06 (шир. д, J=13,57 Гц, 1H), 3,98 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,85 (шир. с, 2H), 3,48 (шир. с, 2H), 2,77-2,84 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 2H), 2,51-2,57 (м, 3H), 2,49 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=567,2 $[M+H]^+$.

Пример 46. 1-((1-Этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-((4-(3-(метил(*n*-толил)амино)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (46)



Стадия A. Метил-3-(*n*-толиламино)бензоат (46a)



[00348] К смеси метил-3-бромбензоата (3 г, 13,9 ммоль), 4-метиланилин (2,2 г, 20,85 ммоль), диацетата палладия (0,62 г, 2,78 ммоль), BINAP (1,73 г, 2,78 ммоль) и Cs_2CO_3 (9 г, 27,8 ммоль) добавляли толуол (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. После завершения смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с

получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=20:1) с получением указанного в заголовке продукта (**46a**) (2,5 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=242,1 $[M+H]^+$.

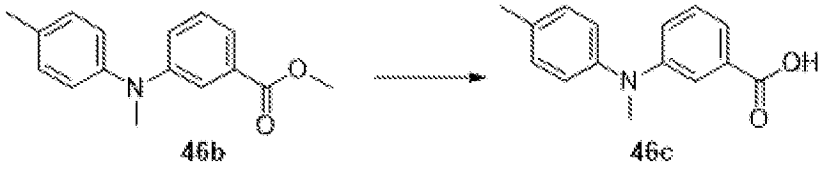
Стадия B. Метил-3-(метил(*n*-толил)амино)бензоат (46b)



46a 46b

[00349] **46a** (180 мг, 0,75 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл), и охлаждали на ледяной бане. NaH (60% в минеральном масле, 60 мг, 1,49 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли MeI (210 мг, 1,49 ммоль). Температуру реакции повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения смесь гасили водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке продукта (**46b**) (158 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=256,0 $[M+H]^+$.

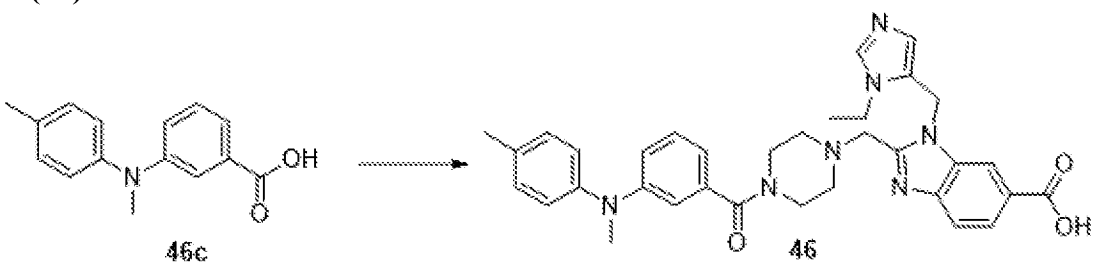
Стадия C. 3-(Метил(*n*-толил)амино)бензойная кислота (46c)



46b 46c

[00350] К смеси **46b** (500 мг, 1,9 ммоль) и гидроксида натрия (2 г, 50 ммоль) добавляли MeOH:H_2O(10 мл:5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1), с получением указанного в заголовке продукта(**46c**) (366 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=242,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. 1-((1-Этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-((4-(3-(метил(*n*-толил)амино)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (46)

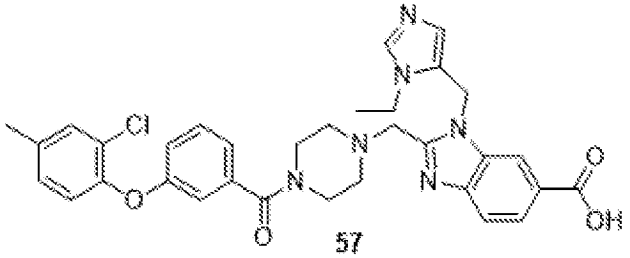


46c 46

[00351] Указанное в заголовке соединение получали из **46c**, и **57i** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,16 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,01 (шир. дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (шир. д, J=8,44 Гц, 1H), 7,25 (шир. т, J=8,07 Гц, 1H), 7,20 (шир. д, J=8,07 Гц, 2H), 7,03-7,07 (м, 2H), 6,88-6,93 (м, 1H), 6,73-6,77 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,09 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,87-3,89 (м, 2H), 3,60 (шир. с, 2H), 3,31-3,35 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,56 (шир. с, 2H), 2,39 (шир. с, 2H), 2,28-2,33 (м, 3H), 1,27-1,34 (м, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=592,4 $[M+H]^+$.

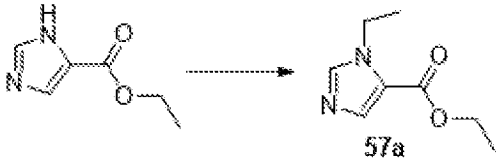
[00352] Примеры соединений **25, 29, 45, 50, 51, 52, 54, 58, 75, 76, 85 и 87** (на последних 2 стадиях следуйте примеру 102, стадиям D, и C), и **88** синтезировали аналогично тому, как описано в примере **46**.

Пример 57. 2-((4-(3-(2-Хлор-4-метилфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (57)



57

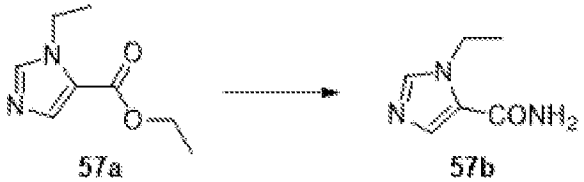
Стадия A. Этил-1-этил-1H-имидазол-5-карбоксилат (57a)



57a

[00353] К раствору этил-1H-имидазол-5-карбоксилата (2,8 г, 20,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,2 г, 30,0 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при той же температуре в течение 0,5 ч, добавляли иодэтан (3,12 г, 20,0 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение еще 0,5 ч. После завершения смесь гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (**57a**) (850 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=169,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. 1-Этил-1H-имидазол-5-карбоксамид (57b)

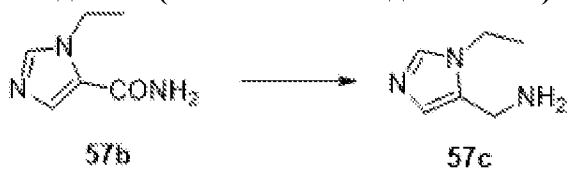


57a 57b

[00354] Раствор **57a** (3,6 г, 21,4 ммоль) в 7 N NH_3 растворе в MeOH (50 мл)

перемешивали при 80 °C в течение 36 ч в герметично закрытом реакторе. После завершения смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**57b**) (1,9 г, 64%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=140,1 $[M+H]^+$.

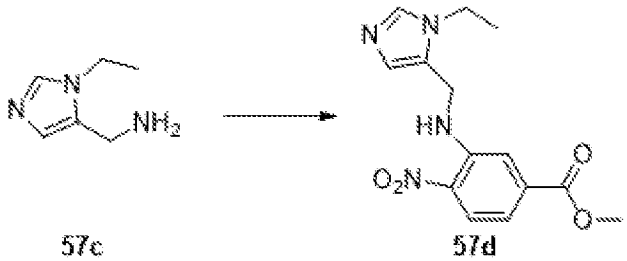
Стадия C. (1-Этил-1H-имидазол-5-ил)метанамин (57c)



57b 57c

[00355] К раствору **57b** (1,9 г, 13,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1,1 г, 27,2 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$, и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**57c**) (1,4 г) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=126,2 $[M+H]^+$.

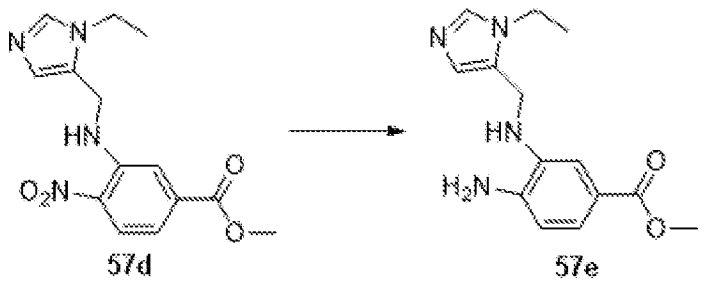
Стадия D. Метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоат (57d)



57c 57d

[00356] Смесь **57c** (1,4 г, 11,1 ммоль), метил-3-фтор-4-нитробензоата (2,4 г, 12,2 ммоль) и TEA (3,3 г, 33,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. После завершения смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**57d**) (1,6 г, 47%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=305,2 $[M+H]^+$.

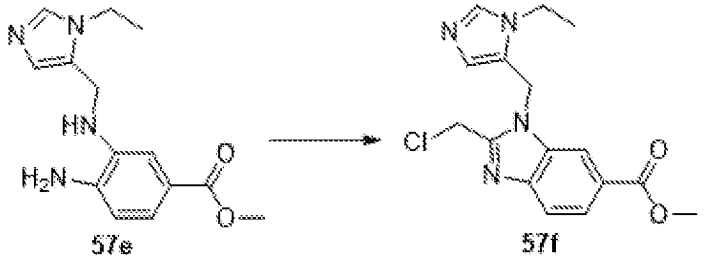
Стадия E. Метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (57e)



57d 57e

[00357] Смесь **57d** (1,6 г, 5,26 ммоль) и 10% Pd/C (200 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере H_2. После завершения смесь фильтровали через слой целита, который ополаскивали дополнительной порцией MeOH (100 мл). Органические слои объединяли и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**57e**) (1,3 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=275,2 $[M+H]^+$.

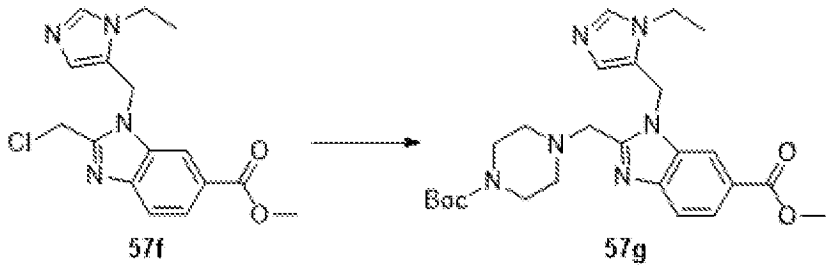
Стадия F. Метил-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (57f)



57e 57f

[00358] К раствору **57e** (100 мг, 0,36 ммоль) в CH_3CN (3 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (67,7 мг, 0,44 ммоль), и моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (3,4 мг, 0,018 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**57f**) (46,6 мг, 39,0%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=333,1 $[M+H]^+$.

Стадия G. Метил-2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (57g)

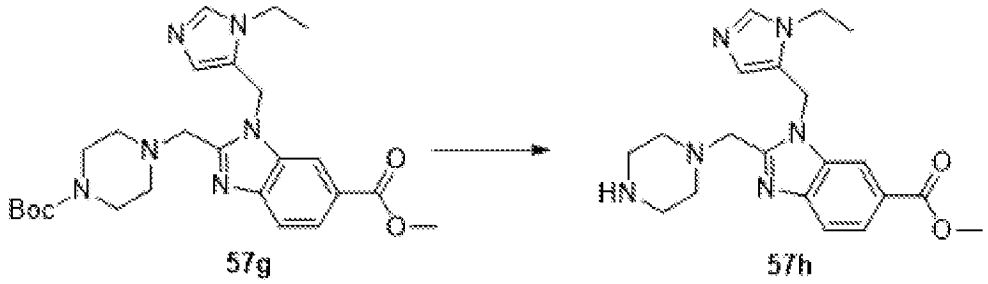


57f 57g

[00359] Смесь *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (11 мг, 0,06 ммоль), **57f** (20 мг, 0,06 ммоль) и K_2CO_3 (18 мг, 0,13 ммоль) перемешивали в ДМФА (1 мл) в течение ночи. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**57g**) (23

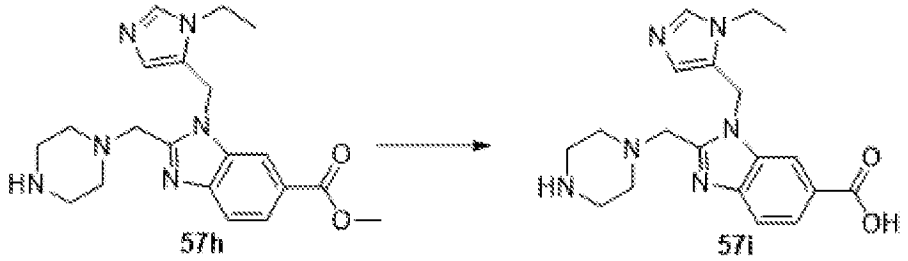
мг, 79%). m/z (ИЭР, +ный ион)=483,3 $[M+H]^+$.

Стадия H. Метил-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (57h)



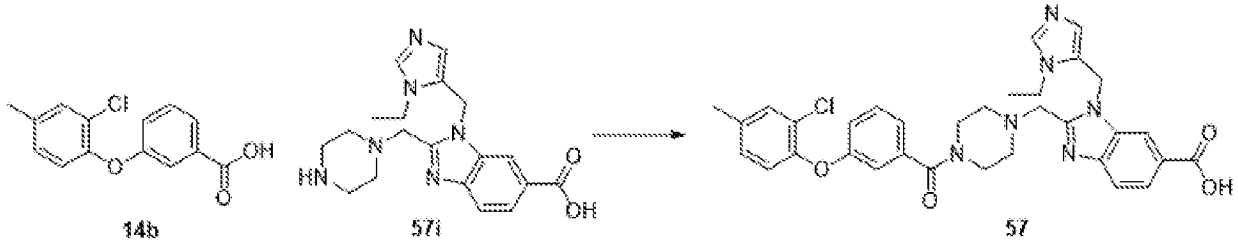
[00360] **57g** (23 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (ТФУ, 2 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель и ТФУ удаляли *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**57h**) в виде неочищенного остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=383,2 $[M+H]^+$.

Стадия I. 1-((1-Этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (57i)



[00361] Неочищенное вещество **57h** растворяли в CH_3CN (1 мл) и LiOH (15 мг, 0,6 ммоль) в H_2O (0,5 мл) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**57i**) (8,9 мг, 24,9%). m/z (ИЭР, +ный ион)=369,3 $[M+H]^+$.

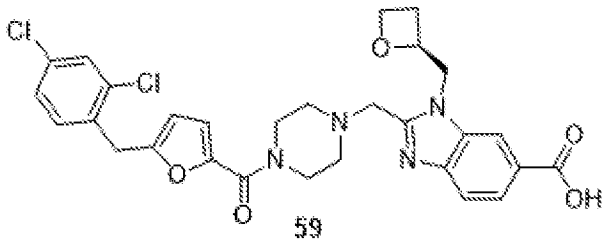
Стадия J. 2-((4-(3-(2-Хлор-4-метилфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (57)



[00362] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-хлор-4-метилфенокси)бензойной кислоты (аналогично тому, как получали **14b**), и **57i** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **2**, стадии B. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,15 (с, 1H), 7,99 (шир. дд, J=8,62, 1,28 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,83 Гц, 1H), 7,16 (шир. дд, J=8,25, 2,02 Гц, 1H),

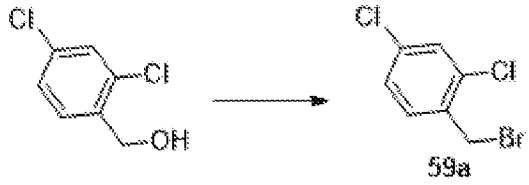
7,07 (шир. д, J=7,34 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,44 Гц, 1H), 6,97 (шир. дд, J=8,07, 2,57 Гц, 1H), 6,80-6,84 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,59 (шир. с, 2H), 3,24-3,30 (м, 2H), 2,55 (шир. с, 2H), 2,40 (шир. с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,34 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=613,3 $[M+H]^+$.

Пример 59. (S)-2-((4-(5-(2,4-Дихлорбензил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (59)



59

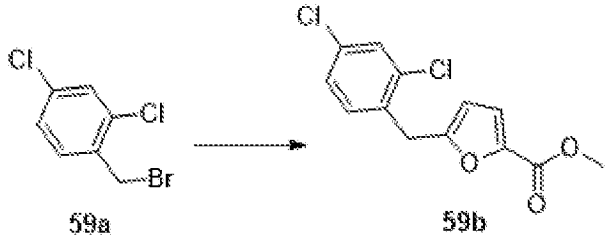
Стадия A. 1-(Бромметил)-2,4-дихлорбензол (59a)



59a

[00363] К раствору (2,4-дихлорфенил)метанола (1,0 г, 5,6 ммоль) в ДХМ (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли PBr_3 (760 мг, 2,8 ммоль) при 0 °C. Через 0,5 ч смесь нагрели до 25 °C и перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь гасили H_2O (10 мл) и доводили до pH 7-8 с помощью 7% водного раствора $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**59a**) (1,0 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B. Метил-5-(2,4-дихлорбензил)фуран-2-карбоксилат (59b)

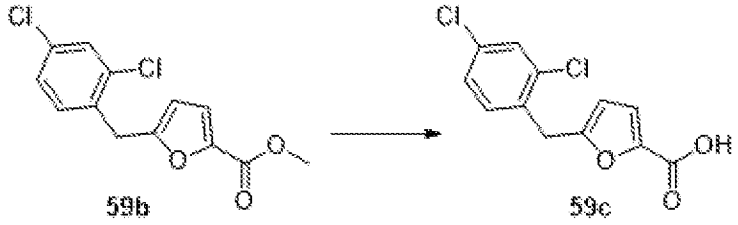


59a 59b

[00364] К смеси **59a** (0,9 г, 3,8 ммоль) и (5-(метоксикарбонил)фуран-2-ил)бороновой кислоты (0,65 г, 3,8 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (4 мл) добавляли карбонат натрия (1,21 г, 11,4 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,44 г, 0,3 ммоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**59b**) (1,0 г, 86,8%) в виде бесцветного масла. m/z

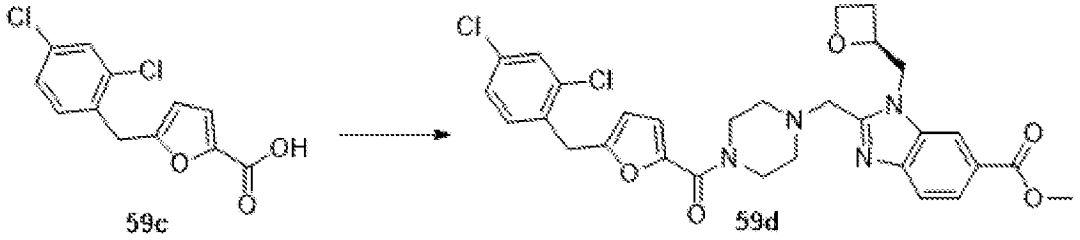
(ИЭР, +ный ион)=285,0. $[M+H]^+$.

Стадия C. 5-[(2,4-Дихлорфенил)метил]фуран-2-карбоновая кислота (59c)



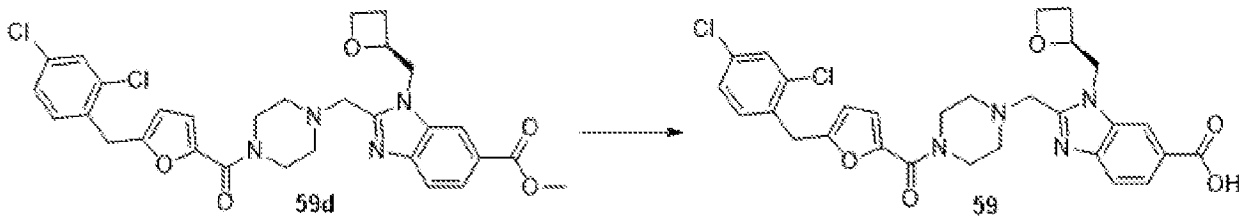
[00365] К смеси **59b** (1,0 г, 0,0035 моль) в ТГФ (30 мл) и H_2O (10 мл) добавляли LiOH (0,25 г, 0,0105 моль) при 25 °C. Смесь перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2. После завершения реакции смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (**59c**) (700 мг, 73,8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=270,9 $[M+H]^+$.

Стадия D. Метил-(S)-2-((4-(5-(2,4-дихлорбензил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (59d)



[00366] К раствору **59c** (100 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (238 мг, 1,8 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (68 мг, 0,48 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (85 мг, 0,44 ммоль) и **1j** (127 мг, 0,37 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (**59d**) (160 мг, 50,8%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=597,1 $[M+H]^+$.

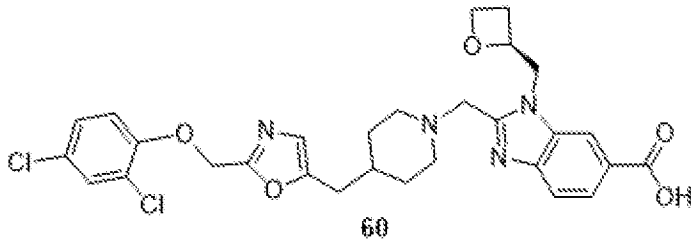
Стадия E. (S)-2-((4-(5-(2,4-Дихлорбензил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (59)



[00367] К смеси **59d** (40 мг, 0,067 ммоль) в CH_3CN:H_2O=1:1 (10 мл) добавляли TBD

(56 мг, 0,40 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl, и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (H_2O:CH_3CN=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**59**) (30 мг, 75,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (с, 1H), 7,98 (дд, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,75 Гц, 1H), 7,21-7,40 (м, 2H), 6,96 (д, J=3,51 Гц, 1H), 6,25 (д, J=3,51 Гц, 1H), 5,25 (кд, J=7,16, 2,63 Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,72 (дд, J=15,57, 2,41 Гц, 1H), 4,64 (тд, J=7,89, 6,14 Гц, 1H), 4,45 (дт, J=9,10, 5,97 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,05 (шир. д, J=14,03 Гц, 1H), 3,95 (шир. д, J=14,03 Гц, 1H), 3,75 (шир. с, 4H), 2,75-2,87 (м, 1H), 2,57 (шир. с, 4H), 2,46-2,54 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=583,2 $[M+H]^+$.

Пример 60. (S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (60)



60

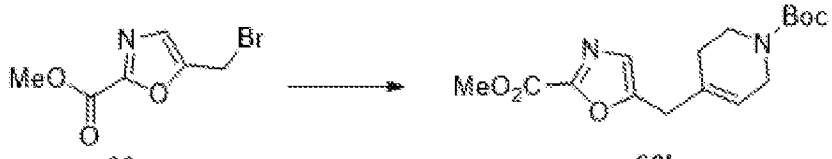
Стадия A. Метил-5-(бромметил)оксазол-2-карбоксилат (60a)



60a

[00368] NBS (1034 мг, 5,81 ммоль) и AIBN (93 мг, 0,58 ммоль) добавляли к метил-5-метил-1,3-оксазол-2-карбоксилату (800 мг, 5,81 ммоль) в безводном CCl_4 (58 мл) при комнатной температуре, а реакционную смесь нагревали до 70°C в течение одного часа. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-40%,) с получением указанного в заголовке продукта (**60a**) (1000 мг, 78%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=222,0 $[M+H]^+$

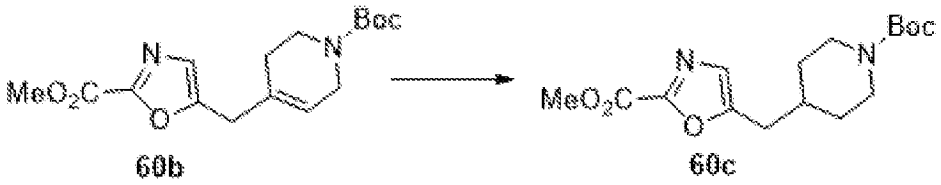
Стадия B. Метил-5-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метил)оксазол-2-карбоксилат (60b)



60a 60b

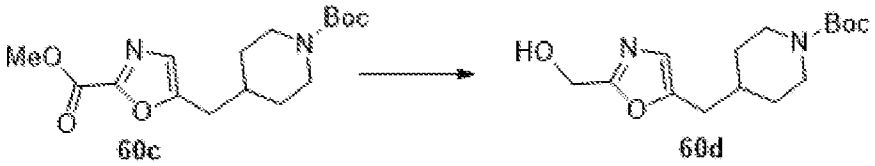
[00369] (1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид (332 мг, 0,45 ммоль), K_2CO_3 (1258 мг, 9,1 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (1406 мг, 4,55 ммоль) добавляли к **60a** (1000 мг, 4,55 ммоль) в 1,4-диоксан:H_2O (3:1, 46 мл) при комнатной температуре. Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-50%) с получением указанного в заголовке продукта(**60b**) (584 мг, 40%) в виде янтарного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=345,1 $[M+Na]^+$

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (60c)



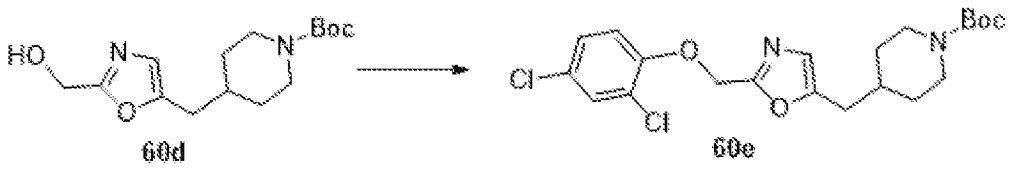
[00370] 10% Pd/C (96 мг, 0,09 ммоль) добавляли к **60b** (584 мг, 1,81 ммоль) в EtOH (18 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали водородом в течение 10 мин, затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, ополаскивали с EtOAc, и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (**60c**) (586 мг, 99%) в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=347,3 $[M+Na]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (60d)



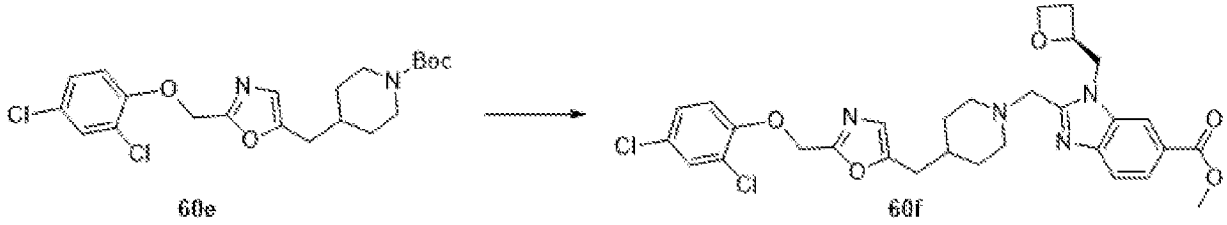
[00371] $LiAlH_4$ (1 M в ТГФ) (3,6 мл, 3,6 ммоль) добавляли к **60c** (586 мг, 1,81 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) при -78 °C, и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O по каплям с последующим добавлением 15% NaOH, и экстракцией EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в CH_2Cl_2 0-10%) с получением указанного в заголовке продукта(**60d**) (57 мг, 11%) в виде светло-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=319,2 $[M+Na]^+$.

Стадия E. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (60e)



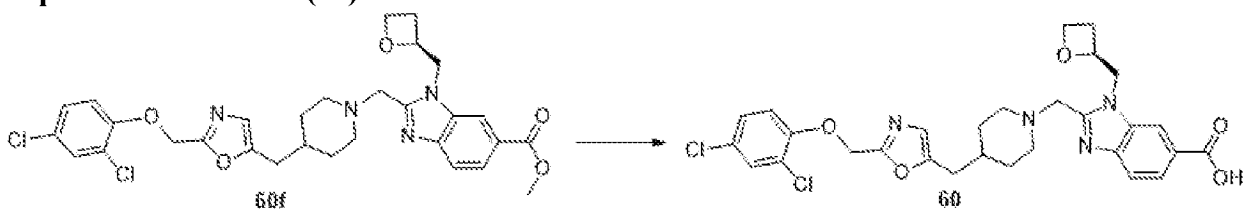
[00372] DIAD (58 мг, 0,29 ммоль), PPh_3 (76 мг, 0,29 ммоль) и 2,4-дихлорфенол (31 мг, 0,19 ммоль) добавляли к **60d** (57 мг, 0,19 ммоль) в безводном ТГФ (1,9 мл) при 0 °C. Через 1,5 ч, реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-90%) с получением указанного в заголовке продукта (**60e**) (65 мг, 76%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=385,0 $[M\text{-}tBu+H]^+$.

Стадия F. Метил-(S)-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (60f)



[00373] ТФУ (0,03 мл, 0,41 ммоль) добавляли к **60e** (9 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали и совместно упаривали с ДХМ (2 мл x 3) *в вакууме* с получением неочищенного амина (7 мг). m/z (ИЭР, +ный ион)=341,1 $[M+H]^+$. Неочищенный амин повторно растворяли в ДХМ (0,2 мл). Последовательно добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,04 ммоль) и **1h** (4 мг, 0,014 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**60f**) (9 мг, 75%). m/z (ИЭР, +ный ион)=599,3 $[M+H]^+$.

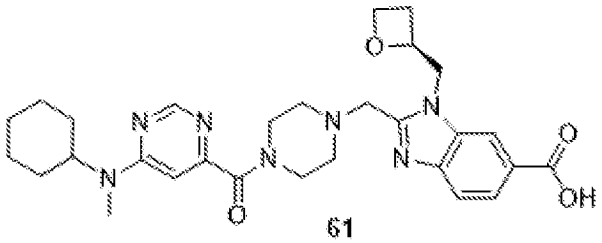
Стадия G. (S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (60)



[00374] $LiOH \cdot H_2O$ (0,6 мг, 0,015 ммоль) добавляли к **60f** (9 мг, 0,015 ммоль) в ТГФ:H_2O (1:1, 0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч добавляли дополнительную порцию $LiOH \cdot H_2O$ (0,3 мг, 0,007 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 N HCl до

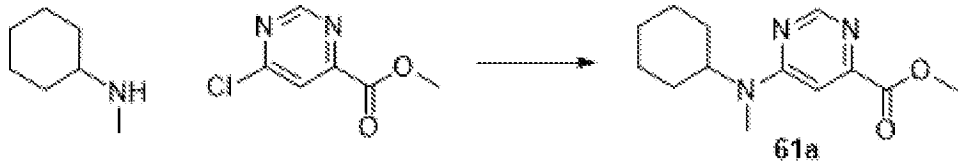
pH=7 и распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в ДХМ 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (**60**) (8 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=585,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,31 (с, 1H), 7,97 (шир. дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,57 Гц, 1H), 7,25 (шир. дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,21-5,25 (м, 3H), 4,81-4,85 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 2 H), 4,45 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1 H), 4,01 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,66 (шир. д, J=6,60 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J=11,23, 9,03, 7,29, 7,29 Гц, 1H), 2,11-2,30 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 2H), 1,21-1,40 (м, 2H), 0,81-0,96 (м, 2H).

Пример 61. (S)-2-((4-(6-(Циклогексил(метил)амино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (61)



61

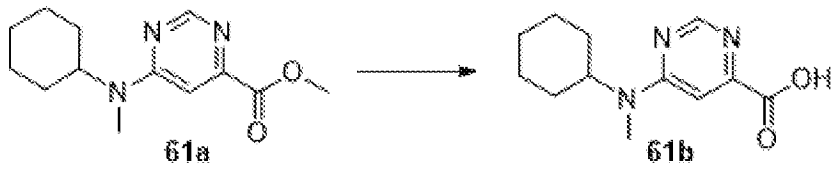
Стадия A. Метил-6-(циклогексил(метил)амино)пиримидин-4-карбоксилат (61a)



61a

[00375] Смесь метил 6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (500 мг, 2,89 ммоль), N-метилциклогексанамина (655 мг, 5,8 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (748 мг, 5,79 ммоль) в ТГФ (50 мл) нагревали до 65 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл), $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**61a**) (600 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=250,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. 6-(Циклогексил(метил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота (61b)

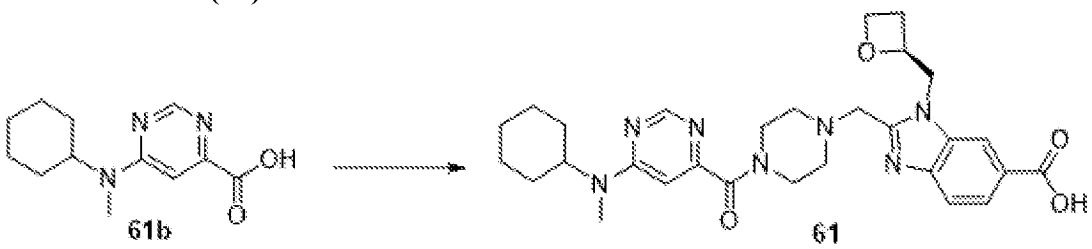


61a 61b

[00376] Смесь **61a** (500 мг, 2,00 ммоль) и гидроксида натрия (401 мг, 10 ммоль) в

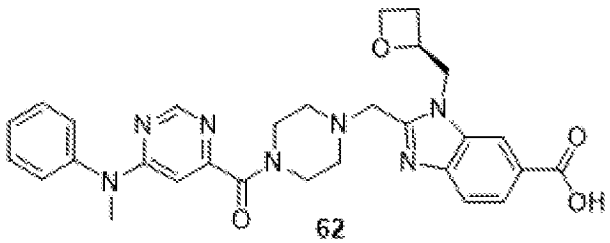
MeOH:H_2O=10:1 (20 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN:H_2O=1:3) с получением указанного в заголовке соединения (**61b**) (430 мг, 82,0%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=236,0 $[M+H]^+$.

Стадии C и D. (S)-2-((4-(6-(Циклогексил(метил)амино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (61)

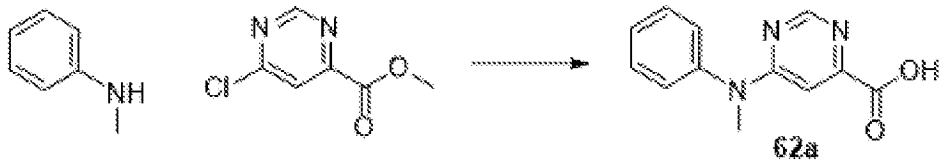


[00377] Указанное в заголовке соединение получали из **61b** методиками , аналогичными тем, которые были описаны в примере **61**, стадиях B и C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 8,55 (с, 1H), 8,20 (шир. с, 1H), 8,04 (д, J=7,89 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,33 Гц, 1H), 6,68 (шир. с, 1H), 5,14-5,28 (м, 1H), 4,53-4,68 (м, 4H), 4,35 (шир. д, J=8,33 Гц, 1H), 3,96-4,12 (м, 2H), 3,80 (шир. с, 2H), 3,59 (шир. с, 2H), 2,93 (шир. с, 3H), 2,62-2,75 (м, 2H), 2,57 (шир. с, 2H), 2,35-2,52 (м, 2H), 1,86 (шир. д, J=10,52 Гц, 2H), 1,71 (шир. д, J=10,96 Гц, 3H), 1,10-1,58 (м, 5H). m/z (ИЭР, +ный ион)=274,7 $[M+H]^+$.

Пример 62. (S)-2-((4-(6-(Метил(фенил)амино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (62)



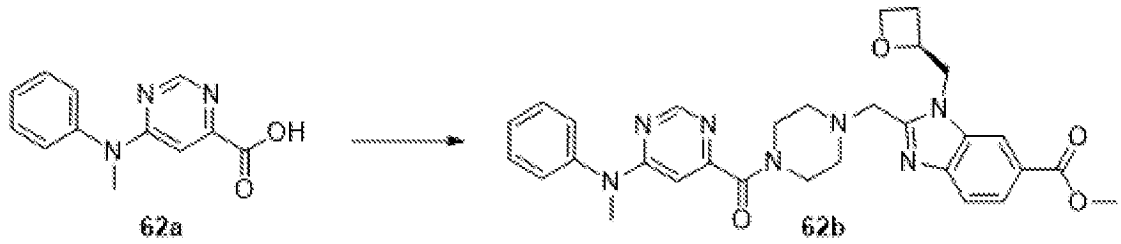
Стадия A. 6-(Метил(фенил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота (62a)



[00378] В колбу загружали N-метиланилин (0,5 г, 2,9 ммоль) и диоксан (15 мл). Добавляли метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилат (466 мг, 4,3 ммоль), 4-метилбензолсульфоновую кислоту(1,47 г, 8,7 ммоль) и H_2O (62 мг, 3,5 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 8 ч. После завершения смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Водную фазу отделяли,

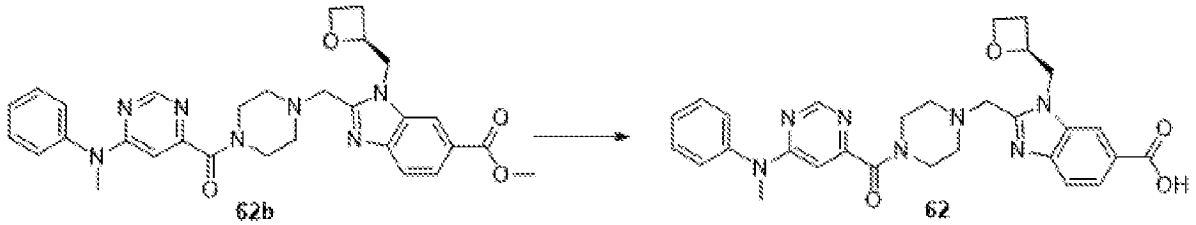
лиофилизировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта (**62a**) (0,41 г, 61,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 3H), 6,83 (с, 1H), 3,47 (с, 3H).

Стадия B. Метил-(S)-2-((4-(6-(метил(фенил)амино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (62b)



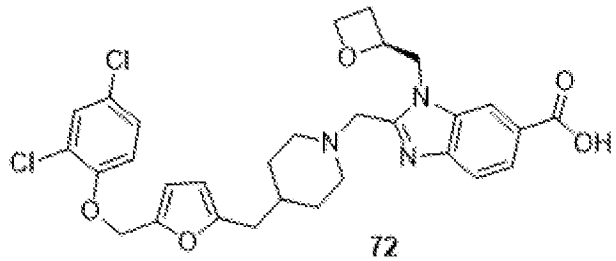
[00379] Указанное в заголовке соединение получали из **62a и 1j** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **1**, стадии M. m/z (ИЭР, +ный ион)=556,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. (S)-2-((4-(6-(Метил(фенил)амино)пиримидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (62)

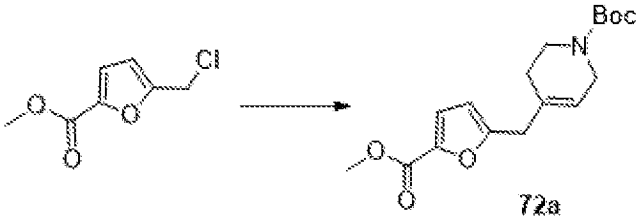


[00380] Указанное в заголовке соединение получали из **62b** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **1**, Стадия N. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,60 (д, J=0,98 Гц, 1H), 8,47 (шир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (шир. д, J=8,31 Гц, 1H), 7,45-7,58 (м, 2H), 7,30-7,45 (м, 3H), 6,33-6,46 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,70 (шир. дд, J=14,92, 6,85 Гц, 1H), 4,57 (шир. д, J=13,45 Гц, 1H), 4,41-4,52 (м, 1H), 4,34 (дт, J=8,86, 5,84 Гц, 1H), 3,91 (шир. д, J=13,69 Гц, 1H), 3,77 (шир. д, J=13,45 Гц, 1H), 3,47-3,62 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,12-3,26 (м, 2H), 2,60-2,76 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 4H), 2,30-2,33 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=542,3 $[M+H]^+$.

Пример 72. (S)-2-((4-((5-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (72)

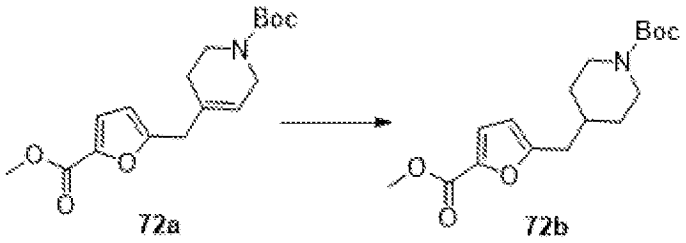


Стадия A. *трет*-бутил-4-((5-(метоксикарбонил)фуран-2-ил)метил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (72a)



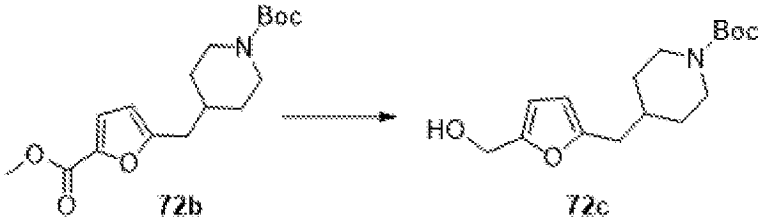
[00381] К смеси метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (3,0 г, 0,017 моль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6,4 г, 0,021 ммоль) и карбонат натрия (3,7 г, 0,034 моль) в диоксане:H_2O=8:1 (80 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2·ДХМ (1,4 г, 0,0017 моль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили H_2O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=20:1), с получением указанного в заголовке продукта (**72a**) (4,2 г, 68%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=344,2 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((5-(метоксикарбонил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (72b)



[00382] В колбу загружали **72a** (2,0 г, 0,0062 моль). MeOH (30 мл) и Ренея Ni (1,0 г) добавляли при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 36 ч в атмосфере H_2. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного **72b** (2,0 г) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=346,2 $[M+Na]^+$.

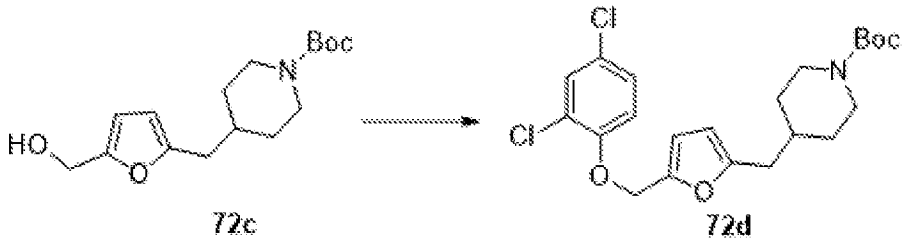
Стадия C. *трет*-бутил-4-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (72c)



[00383] К смеси **72b** (1,5 г, 0,0046 моль) в ТГФ (30 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (1,0 М раствор в гексанах, 14 мл, 0,014 моль) при -40 °C.

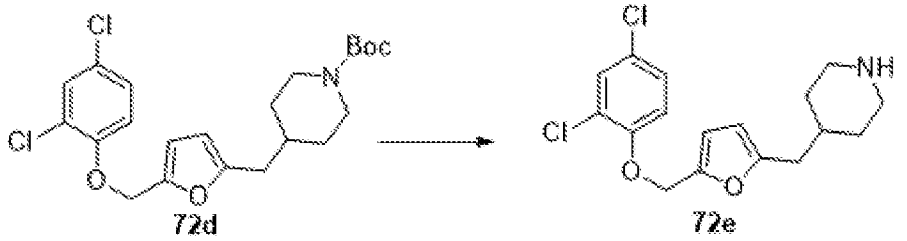
Смесь перемешивали при -40 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили охлажденным льдом водн. NaOH (2 N) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1), с получением указанного в заголовке соединения (**72c**) (1,3 г, 87%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=318,2 $[M+Na]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-((5-((2,4-дихлорфенокси)метил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (72d)



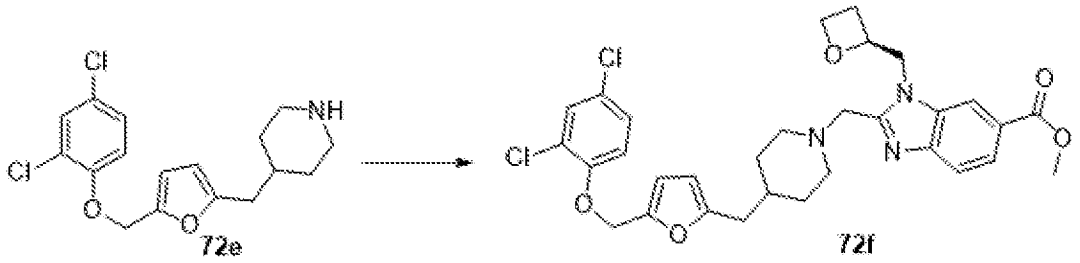
[00384] К смеси **72c** (1,3 г, 0,0044 моль), 2,4-дихлорфенола (0,79 г, 0,0048 моль) и трифенилфосфина (1,27 г, 0,0048 моль) в ТГФ (30 мл) добавляли DEAD (0,84 г, 0,0048 моль) при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1), с получением указанного в заголовке соединения (**72d**) (800 мг, 37%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=462,1 $[M+Na]^+$.

Стадия E. 4-((5-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фуран-2-ил)метил)пиперидин (72e)



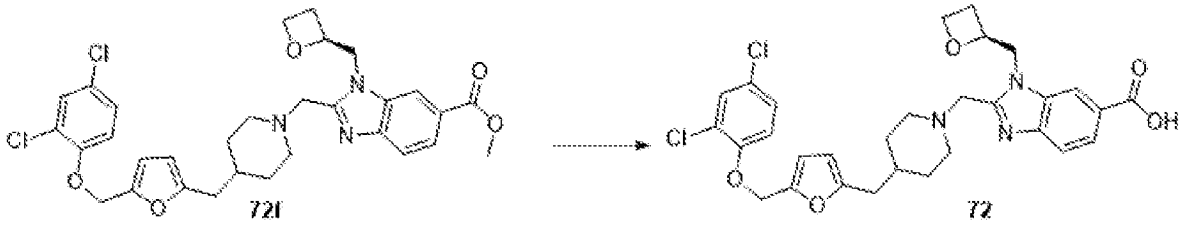
[00385] К смеси **72d** (500 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2,6-лутидин (3,7 г, 34 ммоль) и TMSOTf (3,8 г, 17 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение одного часа в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили NH_4Cl (10 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**72e**) (400 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=340,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-(S)-2-((4-((5-((2,4-дихлорфенокси)метил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (72f)



[00386] К смеси **72e** (400 мг, 1,2 ммоль), и K_2CO_3 (325 мг, 2,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли **1h** (346 мг, 1,2 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (30 мл x 3), солевым раствором(30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**72f**) (520 мг, 67%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=598,2 $[M+H]^+$.

Стадия G. (S)-2-((4-((5-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фуран-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (72)

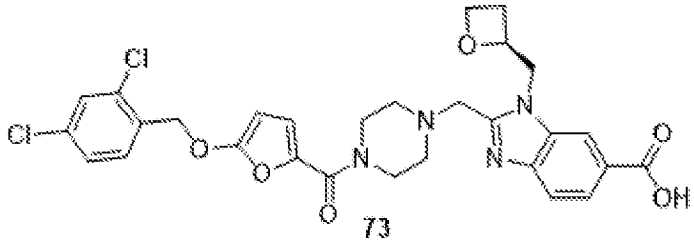


[00387] К смеси **72f** (50 мг, 0,084 ммоль) в ТГФ (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли гидроксид лития (20 мг, 0,84 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 50 °C. После перемешивания при 50 °C в течение 24 ч в атмосфере N_2, смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl, разбавляли H_2O (5 мл), и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (55% CH_3CN в H_2O с муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**72**) (30 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,27 (д, J=0,88 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,63 Гц, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 6,37 (д, J=3,07 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,07 Гц, 1H), 5,22 (кд, J=7,16, 2,63 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,81-4,87 (м, 1H), 4,55-4,74 (м, 2H), 4,44 (дт, J=8,99, 6,03 Гц, 1H), 4,00 (д, J=14,03 Гц, 1H), 3,89 (д, J=14,03 Гц, 1H), 2,96 (шир. д, J=10,96 Гц, 1H), 2,86 (шир. д, J=10,96 Гц, 1H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,56 (д, J=6,58 Гц, 2H), 2,42-2,55 (м, 1H), 2,12-2,27 (м, 2H), 1,58-1,72 (м, 2H), 1,18-1,37 (м, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=584,2 $[M+H]^+$.

[00388] Примеры соединений **84**, **103**, **104** (*трет*-бутиловый эфир использовали в

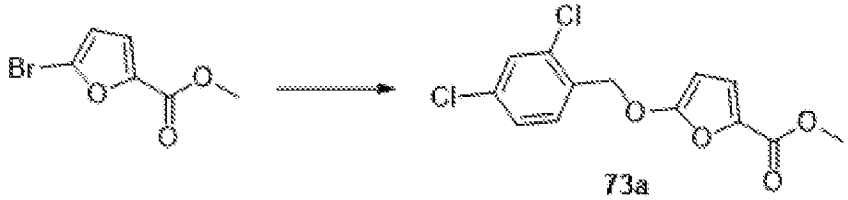
случае **104 и** , а защита была снята, используя ТФУ в ДХМ), **108**, и **109** синтезировали как описано в примере **72**.

Пример 73. (S)-2-((4-(5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (73)



73

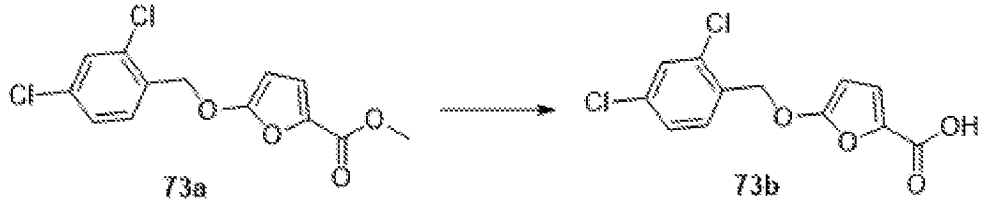
Стадия A. Метил-5-((2,4-дихлорбензил)окси)фуран-2-карбоксилат (73a)



73a

[00389] К смеси метил-5-бромфуран-2-карбоксилата (1,0 г, 0,0049 моль), (2,4-дихлорфенил)метанола (0,87 г, 0,0049 моль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (0,23 г, 0,00098 моль) и CuI (0,09 г, 0,0004 моль) в толуоле (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,4 г, 0,0074 моль), а реакционную смесь нагревали до 80 °C в атмосфере N_2 в течение 18 ч. После завершения смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=50:1), с получением указанного в заголовке соединения (**73a**) (220 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=301,0 $[M+H]^+$.

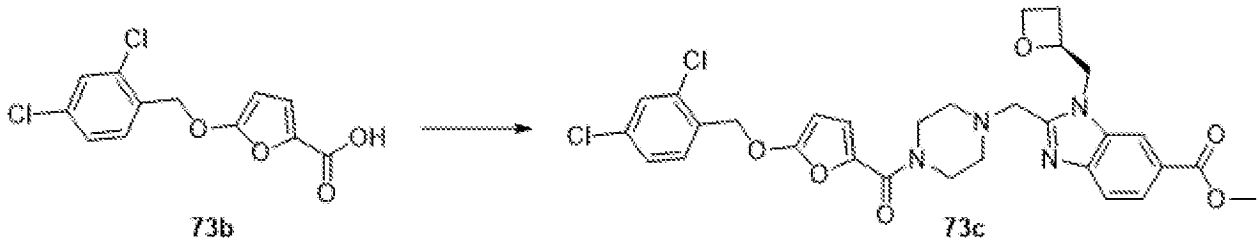
Стадия B. 5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-карбоновая кислота (73b)



73a 73b

[00390] Указанное в заголовке соединение получали из **73a** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **59**, Стадия C. m/z (ИЭР, +ный ион)=287,0 $[M+H]^+$.

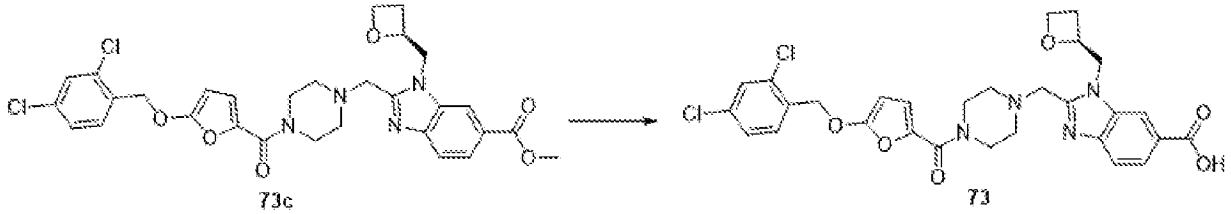
Стадия C. Метил-(S)-2-((4-(5-((2,4-дихлорбензил)окси)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (73c)



73b 73c

[00391] Указанное в заголовке соединение получали из **73b** и **1j** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **59**, стадии D. m/z (ИЭР, +ный ион)=613,2 $[M+H]^+$.

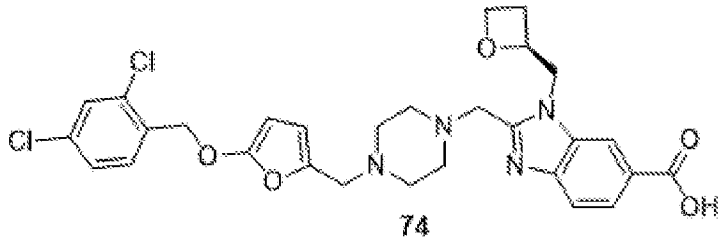
Стадия D. (S)-2-((4-(5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (73)



73c 73

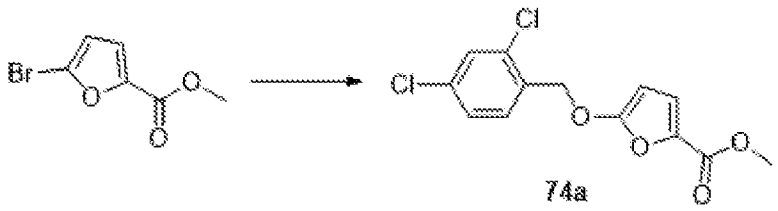
[00392] К смеси **73c** (50 мг, 0,082 ммоль) в ТГФ:H_2O=3:1 (15 мл) добавляли гидроксид лития (20 мг, 0,82 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 50 °C. После перемешивания при 50 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2, реакционную смесь охлаждали и доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl. Добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (45% CH_3CN в H_2O с 0,05% NH_4HCO_4 в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**73**) (30 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=6,6, 5,3 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,30-5,21 (м, 3H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,71 (дд, J=15,4, 2,6 Гц, 1H), 4,63 (дт, J=14,0, 7,1 Гц, 1H), 4,45 (дт, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,93 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 4H), 2,79 (ддд, J=16,2, 8,7, 5,7 Гц, 1H), 2,63-2,47 (м, 5H). m/z (ИЭР, +ный ион)=599,1 $[M+H]^+$.

Пример 74. (S)-2-((4-((5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (74)



74

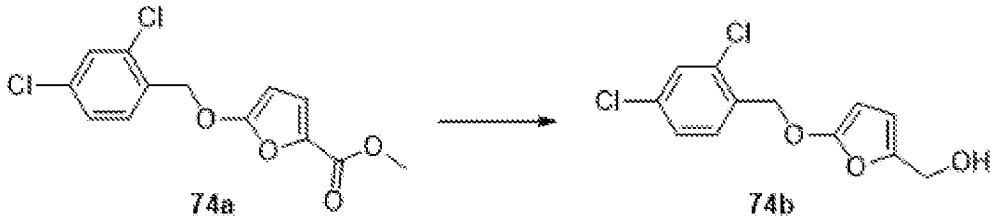
Стадия A. Метил-5-((2,4-дихлорбензил)окси)фуран-2-карбоксилат (74a)



74a

[00393] К смеси метил-5-бромфуран-2-карбоксилата (1g, 4,9 ммоль), (2,4-дихлорфенил)метанола (0,95 г, 5,3 ммоль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (0,23 г, 0,9 ммоль) и CuI (0,09 г, 0,4 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,39 г, 7,3 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь затем фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, 20-30%) с получением указанного в заголовке продукта (**74a**) (0,35 г, 23,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=301,0 $[M+H]^+$.

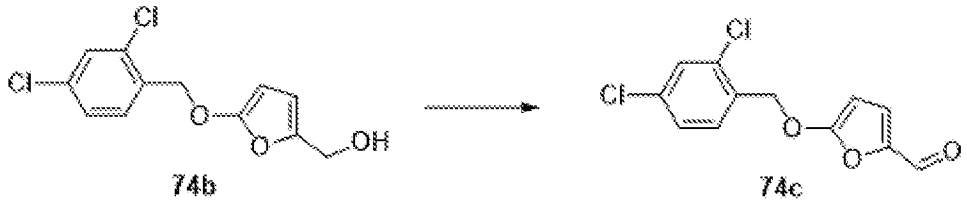
Стадия B. (5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-ил)метанол (74b)



74a 74b

[00394] Смесь **74a** (350 мг, 1,16 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли DIBAL-H (3,5 мл, 3,5 ммоль) при -45 °C в атмосфере N_2, а реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при -45 °C. Реакционную смесь гасили охлажденным льдом водн. NaOH (2 N) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**74b**) (181 мг, 51%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=294,9 $[M+Na]^+$.

Стадия C. 5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-карбальдегид (74c)

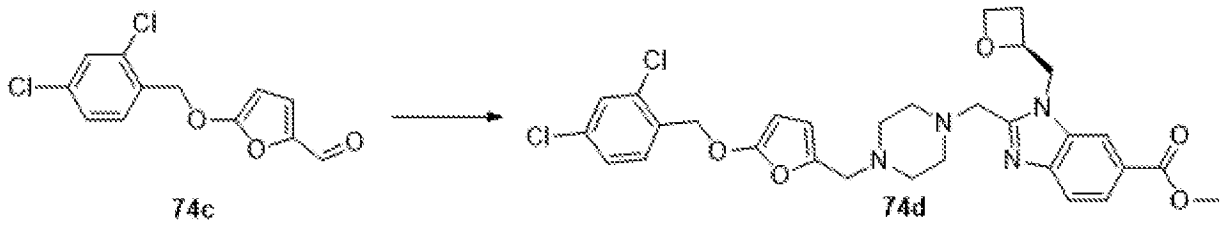


74b 74c

[00395] К смеси **74b** (30 мг, 0,11 ммоль) в CCl_4 (3 мл) добавляли MnO_2 (47 мг, 0,55 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. Смесь затем фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (**74c**) (15 мг, 25%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=293,0 $[M+Na]^+$.

Стадия D. Метил-(S)-2-((4-((5-((2,4-дихлорбензил)окси)фуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

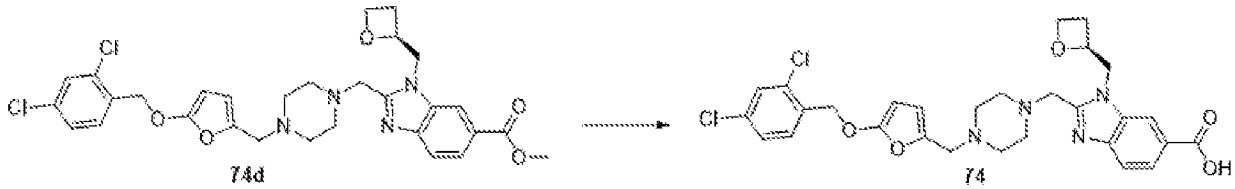
карбоксилат (74d)



74c 74d

[00396] К смеси **74c** (118 мг, 0,435 ммоль) и **1j** (25 мг, 0,07 ммоль) в CH_3OH (5 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (9 мг, 0,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 36 ч. Смесь гасили ледяной водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (35% CH_3CN в H_2O с муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**74d**) (13 мг, 3,6%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=599,2 $[M+H]^+$.

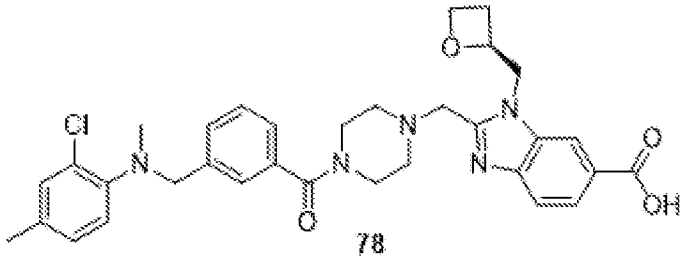
Стадия E. (S)-2-((4-((5-((2,4-Дихлорбензил)окси)фуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (74)



74d 74

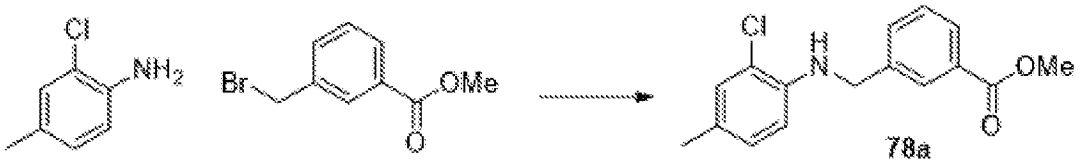
[00397] К смеси **74d** (13 мг, 0,0217 ммоль) в CH_3OH:H_2O (6:1, 3,5 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,33 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. Смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl, и экстрагировали ДХМ:CH_3OH (10:1) (10 мл x 2). Органический слой концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (56% CH_3CN в H_2O с NH_4HCO_3 в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**74**) (4,4 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,16 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,36 (шир. дд, J=8,11, 1,97 Гц, 1H), 6,16 (д, J=3,07 Гц, 1H), 5,29 (д, J=3,07 Гц, 1H), 5,24 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,76-4,86 (м, 1H), 4,54-4,72 (м, 2H), 4,41-4,48 (м, 1H), 3,98 (шир. д, J=13,59 Гц, 1H), 3,89 (шир. д, J=13,59 Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,39-2,67 (м, 9H). m/z (ИЭР, +ный ион)=585,2 $[M+H]^+$.

Пример 78. (S)-2-((4-(3-(((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (78)



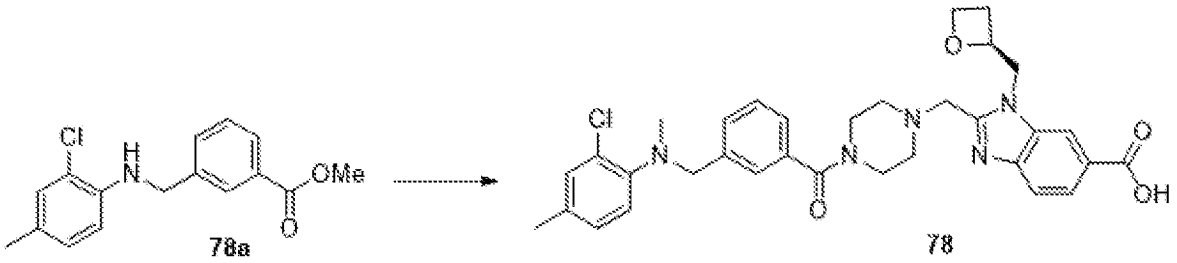
78

Стадия A. Метил-3-(((2-хлор-4-метилфенил)амино)метил)бензоат (78a)



[00398] 2-Хлор-4-метиланилин (14,2 мг, 0,1 ммоль), метил 3-(бромметил)бензоат (27,5 мг, 0,12 ммоль) и K_2CO_3 (17,3 мг, 0,125 ммоль) суспендировали в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**78a**) (21 мг, 72,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=290,1 $[M+H]^+$.

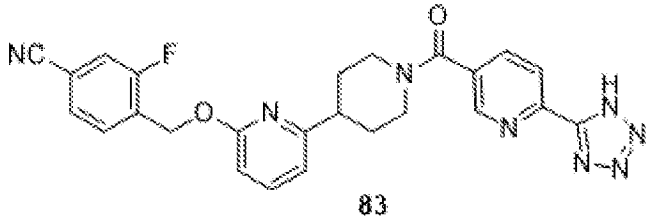
Стадия B. (S)-2-((4-(3-(((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (78)



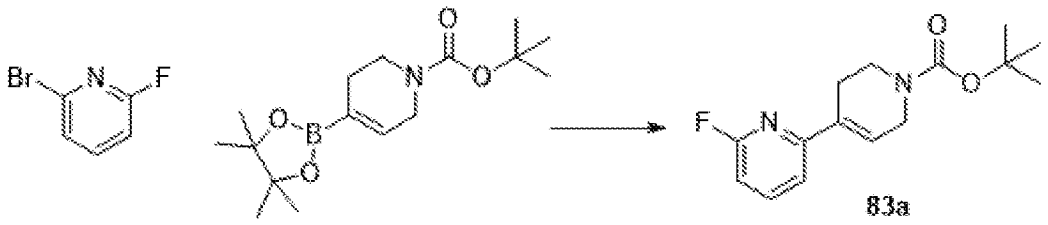
[00399] Указанное в заголовке соединение получали из **78a**, и **2a** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **46**, стадиях B-D. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,47 (шир. д, J=7,70 Гц, 1H), 7,34-7,43 (м, 2H), 7,28 (шир. д, J=7,70 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,94-6,99 (м, 2H), 5,25 (кд, J=7,15, 2,75 Гц, 1H), 4,85-4,92 (м, 1H), 4,69-4,75 (м, 1H), 4,61-4,68 (м, 1H), 4,46 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,04 (д, J=13,57 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,94 Гц, 1H), 3,78-3,85 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,27-3,29 (м, 2H), 2,73-2,89 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,60-2,67 (м, 2H), 2,46-2,58 (м, 1H), 2,40 (шир. с, 2H), 1,88-2,01 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=602,4 $[M+H]^+$.

[00400] Примеры соединений **77**, **79** и **80** синтезировали как описано в примере **78**.

Пример 83. 4-(((6-(1-(6-(1H-Тетразол-5-ил)никотиноил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (83)

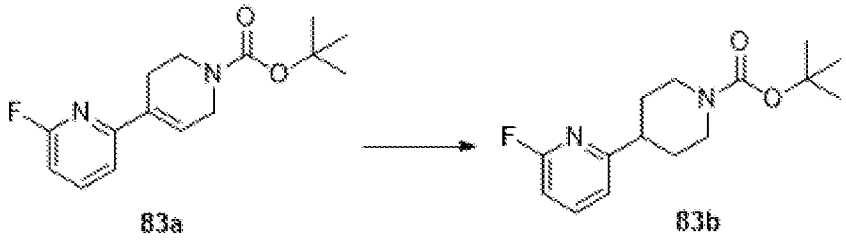


Стадия A. *трет*-бутил-6-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (83a)



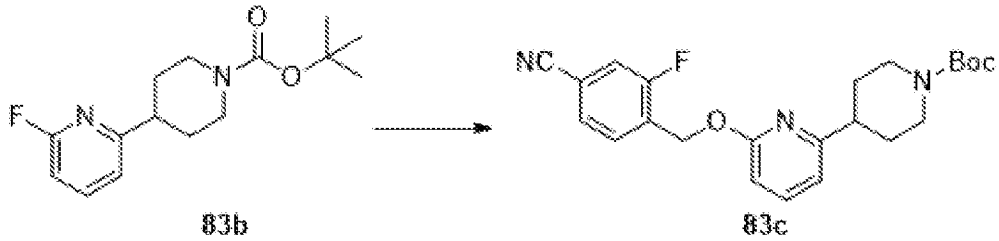
[00401] Раствор 2-бром-6-фторпиридина (2 г, 11,36 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,86 г, 12,5 ммоль), карбоната натрия (4,71 г, 34,08 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (831 мг, 1,14 ммоль) в смеси ДМФА (50 мл) и воды (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-10%), с получением указанного в заголовке соединения (**83a**) (3,1 г, 97%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=301,2 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-(6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (83b)



[00402] К раствору **83a** (5 г, 17,96 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 10% Pd/C (0,5 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) при 20 °C в течение одного часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**83b**) (3,9 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=303,2 $[M+Na]^+$.

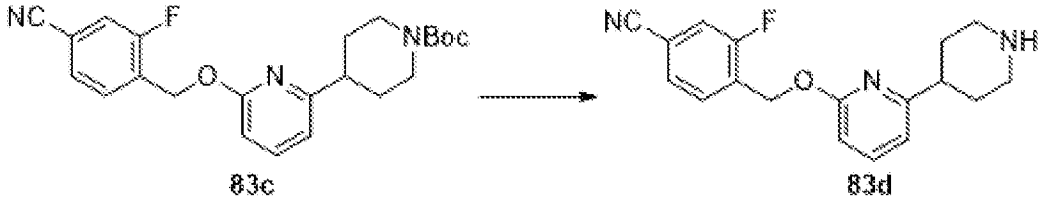
Стадия C. *трет*-бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (83c)



[00403] К раствору **83b** (391 мг, 1,39 ммоль) и 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (210 мг, 1,39 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (2,5 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (156 мг, 1,39 ммоль) порциями в течение 5 мин. Смесь нагревали до 110 °C в течение 4 ч. После завершения органический растворитель при пониженном давлении. Неочищенный остаток распределяли между

EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу промывали водой (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, CH_3CN в H_2O 0-90% с 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**83c**) (305 мг, 74,2%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=434,2 $[M+Na]^+$.

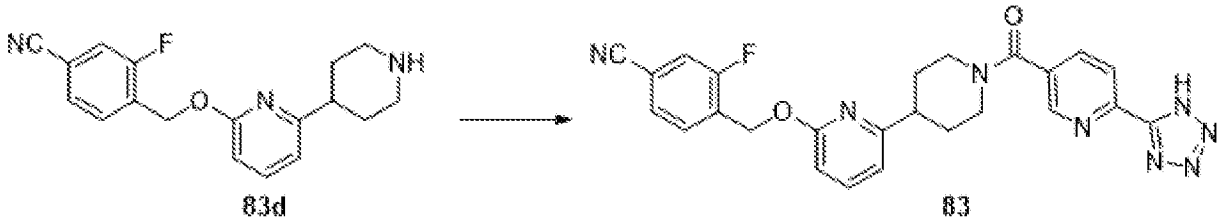
Стадия D. 3-Фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (83d)



83c 83d

[00404] Раствор **83c** (305 мг, 0,74 ммоль) в 2 N HCl:EtOAc (4 мл) перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в ДХМ 5-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**83d**) (179 мг, 74,2%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=312,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. 4-(((6-(1-(6-(1H-Тетразол-5-ил)никотиноил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (83)

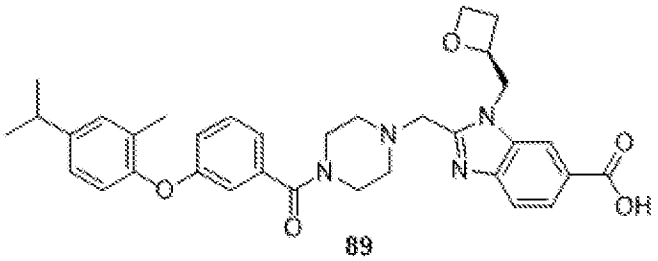


83d 83

[00405] В колбу загружали **83d** (6,8 мг, 0,022 ммоль), 6-(1H-тетразол-5-ил)никотиновую кислоту (3,8 мг, 0,02 ммоль) и HATU (11,4 мг, 0,03 ммоль). Добавляли ДМФА (1 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,014 мл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин , а затем непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**83**) (2,5 мг, 25,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,83 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,07 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=8,07, 1,83 Гц, 1H), 7,57-7,68 (м, 3H), 7,51-7,57 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,34 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,44 Гц, 1H), 5,46-5,59 (м, 2H), 4,69-4,76 (м, 1H), 3,80 (шир. д, J=12,84 Гц, 1H), 3,35 (шир. д, J=12,84 Гц, 1H), 3,05 (шир. д, J=12,47 Гц, 1H), 2,93-2,99 (м, 1H), 1,95 (шир. д, J=10,64 Гц, 1H), 1,71-1,87 (м, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=485,2 $[M+H]^+$.

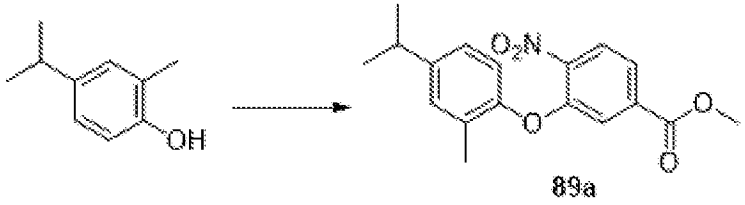
[00406] Примеры соединений **82, 97** (исходя из **74c**), и **107** (из **72e**) синтезировали как описано в примере **83**.

Пример 89. (S)-2-((4-(3-(4-Изопропил-2-метилфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (89)



89

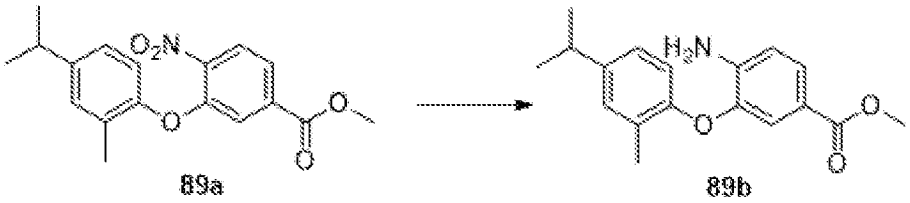
Стадия A. Метил-3-(4-изопропил-2-метилфенокси)-4-нитробензоат (89a)



89a

[00407] К смеси метил 3-фтор-4-нитробензоата (2,65 г, 13,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли 4-изопропил-2-метилфенол (2 г, 13,3 ммоль) и K_2CO_3 (5,5 г, 39,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение одного часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного остатка который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (**89a**) (1,45 г, 56%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=330,0 $[M+H]^+$.

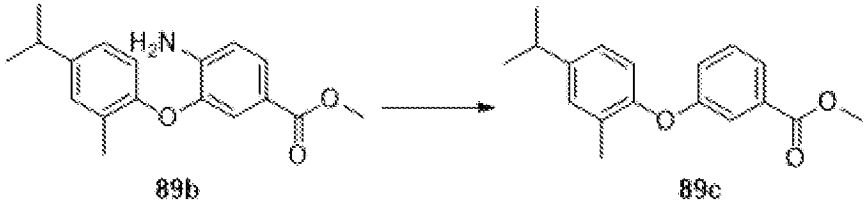
Стадия B. Метил-4-амино-3-(4-изопропил-2-метилфенокси)бензоат (89b)



89a 89b

[00408] К смеси **89a** (3 г, 9,1 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч в атмосфере H_2 . После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (**89b**) (2,52 г, 92%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=300,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. Метил-3-(4-изопропил-2-метилфенокси)бензоат (89c)

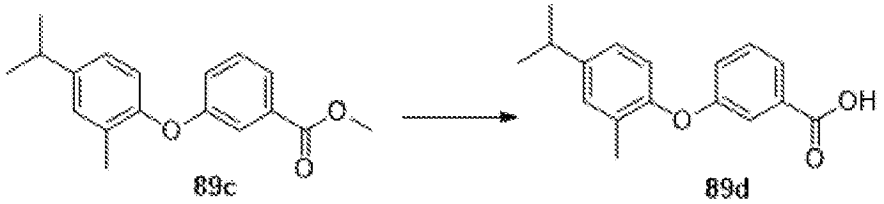


89b 89c

[00409] Смесь изобутилнитрита (1,4 г, 13,2 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 10 мин. Затем **89b** (1,6 г, 5,3 ммоль) добавляли к указанной выше

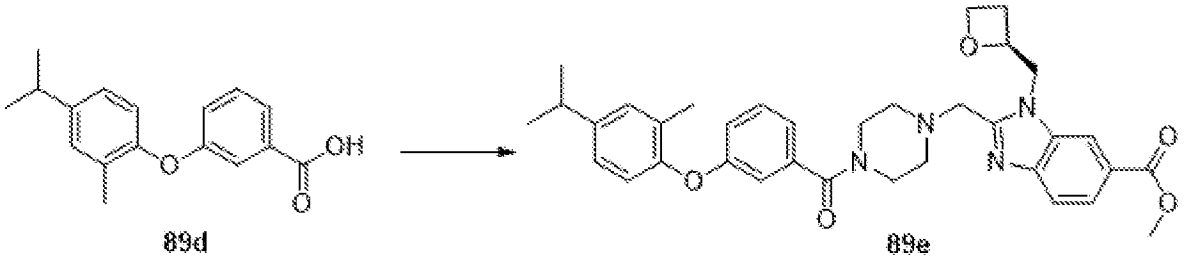
смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение одного часа. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**89c**) (0,7 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D. 3-(4-Изопропил-2-метилфенокси)бензойная кислота (89d)



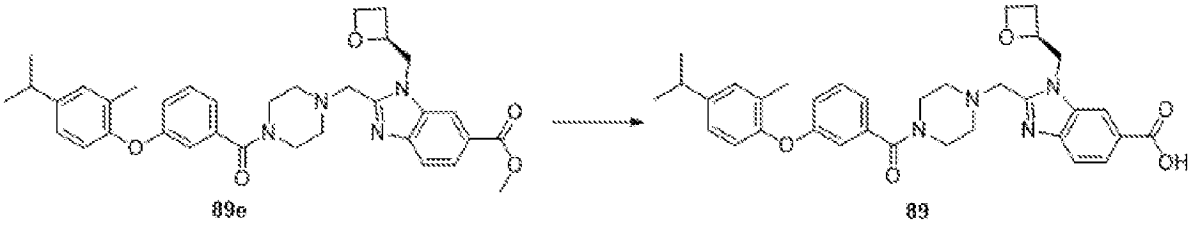
[00410] Указанное в заголовке соединение получали из **89c** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **78**, стадии D. m/z (ИЭР, +ный ион)=271,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(3-(4-изопропил-2-метилфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (89e)



[00411] Указанное в заголовке соединение получали из **89d** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **59**, стадии D. m/z (ИЭР, +ный ион)=597,3 $[M+H]^+$.

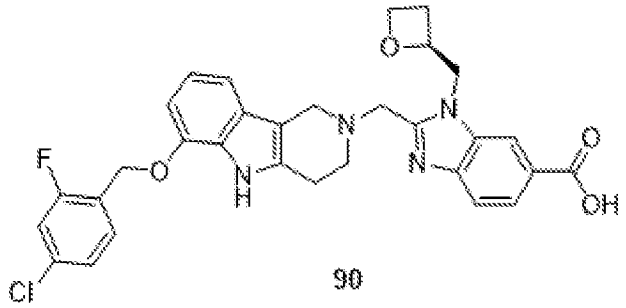
Стадия F. (S)-2-((4-(3-(4-Изопропил-2-метилфенокси)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (89)



[00412] К смеси **89e** (80 мг, 0,13 ммоль) в MeOH:H_2O (6 мл:2 мл) добавляли LiOH (64 мг, 2,68 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл), доводили до pH=6 с помощью 10% лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN:вода с муравьиной кислотой в качестве модификатора)

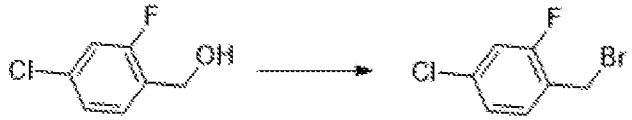
с получением указанного в заголовке продукта (**89**) (20 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,10-8,14 (м, 1H), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,36-743 (м, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,04-7,12 (м, 2H), 6,97 (ддд, J=8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 6,84-6,89 (м, 2H), 5,28-5,17 (м, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,73 (дд, J=15,3, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=7,9, 5,7 Гц, 1H), 4,46 (дт, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,30-4,39 (м, 2H), 3,85 (шир. с, 2H), 3,62 (шир. с, 2H), 2,97-2,79 (м, 6H), 2,48-2,55 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,25 (д, J=8,0 Гц, 6H). m/z (ИЭР, +ный ион)=583,3 $[M+H]^+$.

Пример 90. (S)-2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (90)



90

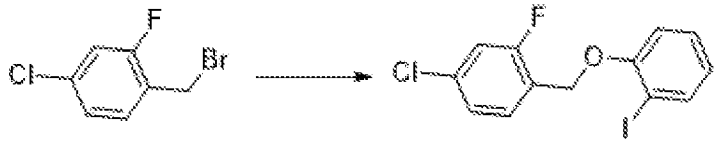
Стадия A. 1-(Бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (90a)



90a

[00413] К раствору (4-хлор-2-фторфенил)метанола (1 г, 6,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли PBr_3 (0,84 г, 3,1 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение одного часа. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**90a**) (1,05 г, 73%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B. 4-Хлор-2-фтор-1-((2-иодфенокси)метил)бензол (90b)

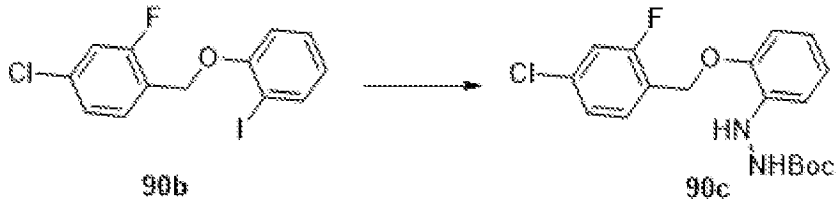


90a 90b

[00414] Смесь **90a** (1,0 г, 4,5 ммоль), 2-иодфенола (1,0 г, 4,5 ммоль) и карбоната калия (1,87 г, 13,4 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 5-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**90b**) (1,5 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 7,79 (дд,

J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=10,0, 1,8 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,79 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).

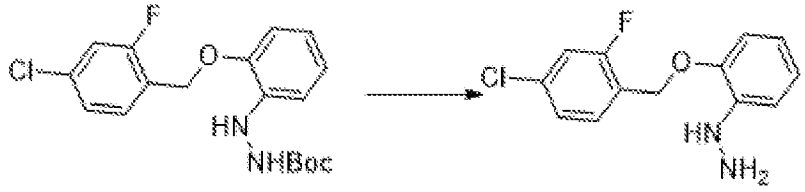
Стадия C. *трет*-бутил-2-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)гидразин-1-карбоксилат (90c)



90b 90c

[00415] Смесь **90b** (1,5 г, 4,1 ммоль), *трет*-бутилкарбазата (700 мг, 5,3 ммоль), Cs_2CO_3 (2,0 г, 6,1 ммоль), иодида меди(I) (80 мг, 0,4 ммоль), и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (0,1 г, 0,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 28 ч. Смесь разбавляли EtOAc (250 мл), промывали H_2O (100 мл), а затем солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 20-30%) с получением указанного в заголовке соединения (**90c**) (0,32 г, 17%) в виде светло-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=389,2 $[M+Na]^+$.

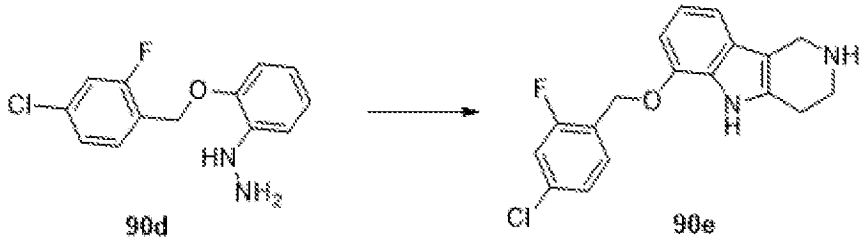
Стадия D. (2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)гидразин (90d)



90c 90d

[00416] К раствору **90c** (330 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 6 ч, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (**90d**) (220 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=250,1 $[M-NH_2]^+$.

Стадия E. 6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол (90e)

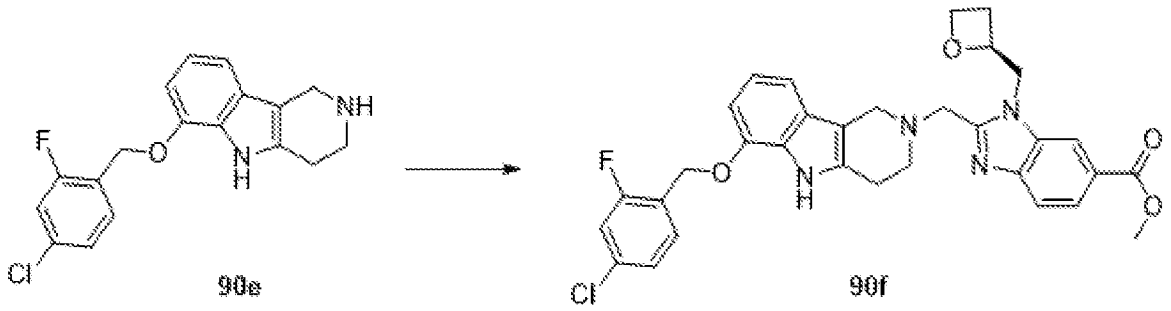


90d 90e

[00417] Смесь **90d** (200 мг, 0,66 ммоль) и *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (145 мг, 0,73 ммоль) в EtOH (15 мл) и конц. HCl (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. Смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка,

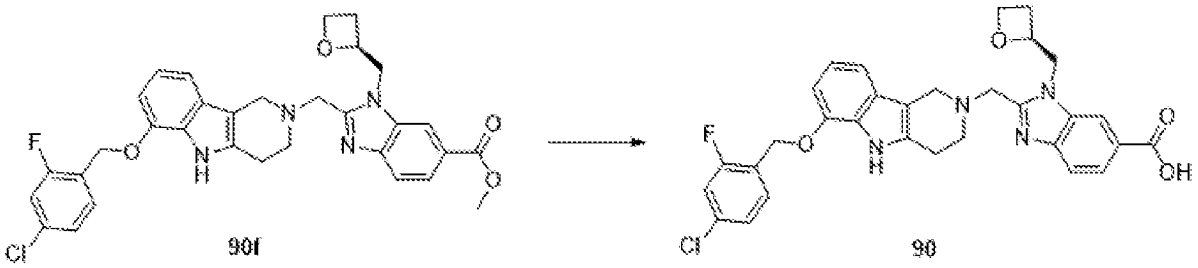
который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (37% CH_3CN в H_2O, 0,5% муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**90e**) (160 мг, 66%) в виде коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=331,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (90f)



[00418] К смеси **90e** (61 мг, 0,186 ммоль), и K_2CO_3 (70 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли **1h** (50 мг, 0,17 ммоль) и KI (14 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 22 °C в течение 5 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ:CH_3OH=10:1), с получением указанного в заголовке продукта (**90f**) (32 мг, 20%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=589,2 $[M+H]^+$.

Стадия G. (S)-2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (90)

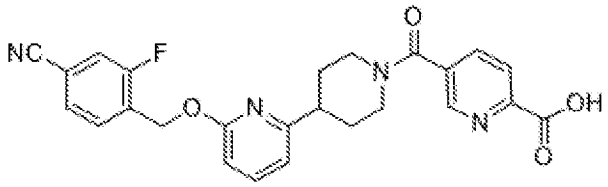


[00419] Смесь **90f** (32 мг, 0,056 ммоль) и гидроксида лития (27 мг, 1,12 ммоль) в CH_3OH:H_2O=10:1 (6 мл) перемешивали при 20 °C в течение 5 ч. Смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl. Растворитель удаляли, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (27% CH_3CN в H_2O с 0,5% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**90**) (9,7 мг, 23,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,87 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,6, 1,1 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,35 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,01-5,13 (м, 1H), 4,73 (дд, J=14,9, 6,9 Гц, 1H), 4,56-4,65 (м, 1H), 4,45 (дд, J=13,6, 8,3 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 1H), 4,15 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,62-3,74 (м, 2H), 2,83-2,90 (м, 2H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,65-269 (м,

1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=575,1 $[M+H]^+$.

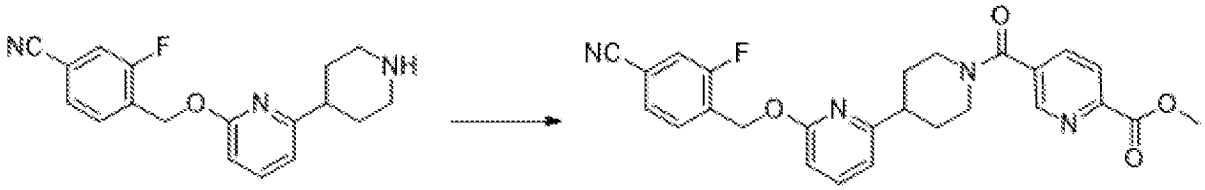
[00420] Пример соединения **53** синтезировали как описано в примере **90**.

Пример 91. 5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)пиколиновая кислота (91)



91

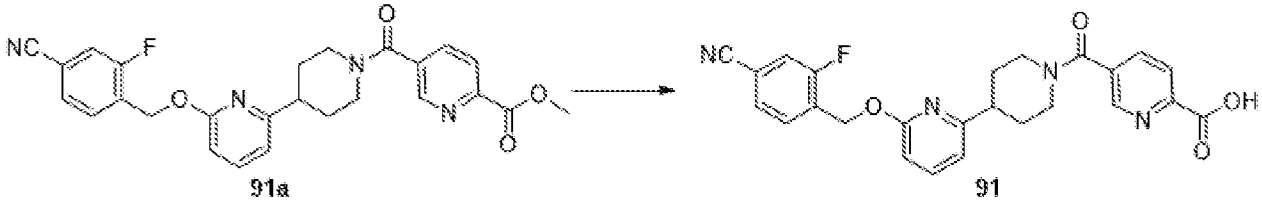
Стадия A. Метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)пиколинат (91a)



83d **91a**

[00421] В колбу, загруженную **83d** (15 мг, 0,05 ммоль), 6-(метоксикарбонил)пиридин-3-карбоновой кислотой (14,5 мг, 0,08 ммоль) и HATU (36,6 мг, 0,096 ммоль) добавляли ДМФА (1 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,028 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**91a**) (23 мг, 60,1%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=475,2 $[M+H]^+$.

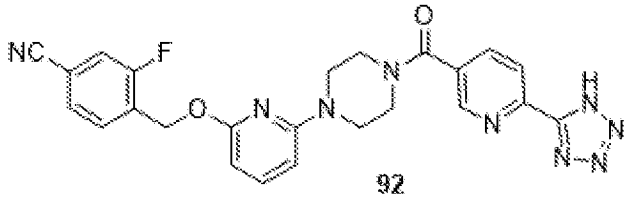
Стадия B. 5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)пиколиновая кислота (91)



91a **91**

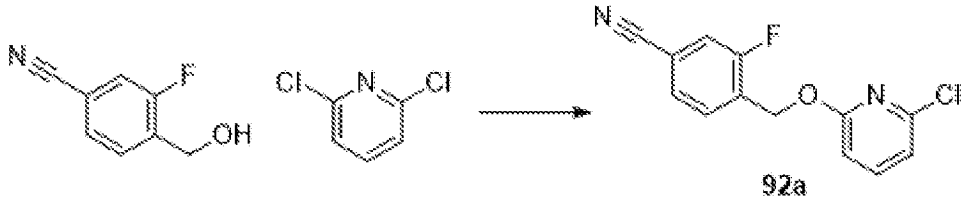
[00422] **91a** (23,0 мг, 0,049 ммоль) растворяли в CH_3CN (0,5 мл) с последующим добавлением 2 N водного раствора NaOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**91**) в виде белого твердого вещества (13,6 мг, 60,9%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,74 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,07 Гц, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,52 Гц, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,51-7,57 (м, 1H), 6,87 (д, J=7,34 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,07 Гц, 1H), 5,46-5,59 (м, 2H), 4,66-4,77 (м, 1H), 3,72 (шир. д, J=12,10 Гц, 1H), 3,30-3,39 (м, 1H), 2,98-3,06 (м, 1H), 2,94 (ддд, J=11,55, 7,70, 3,85 Гц, 1H), 1,91-1,97 (м, 1H), 1,72-1,88 (м, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=461,2 $[M+H]^+$.

Пример 92. 4-(((6-(4-(6-(1H-Тетразол-5-ил)никотиноил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (92)



92

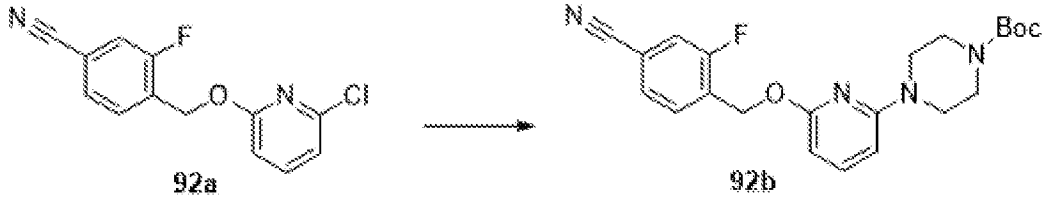
Стадия A. 4-(((6-Хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (92a)



92a

[00423] Раствор 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (151 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли KOtBu (168 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин с последующим добавлением 2,6-дихлорпиридина (123 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали, затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексаны:EtOAc=5:1). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (**92a**) (79,4 мг, 36,4%) m/z (ИЭР, +ный ион)=263,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (92b)

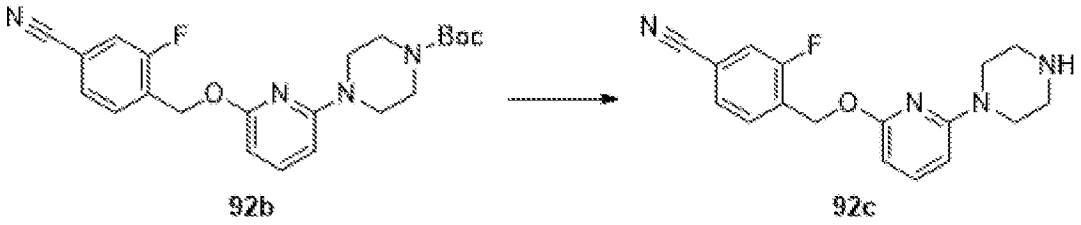


92a 92b

[00424] К смеси **92a** (79,4 мг, 0,3 ммоль), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (61,5 мг, 0,33 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (13,7 мг, 0,015 ммоль), BINAP (18,7 мг, 0,3 ммоль), и Cs_2CO_3 (195 мг, 0,6 ммоль) добавляли толуол (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**92b**) (20,7 мг, 17%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 7,24 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=3,5, 0,5 Гц, 1H), 5,54 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,38

(д, J=6,6 Гц, 3H).

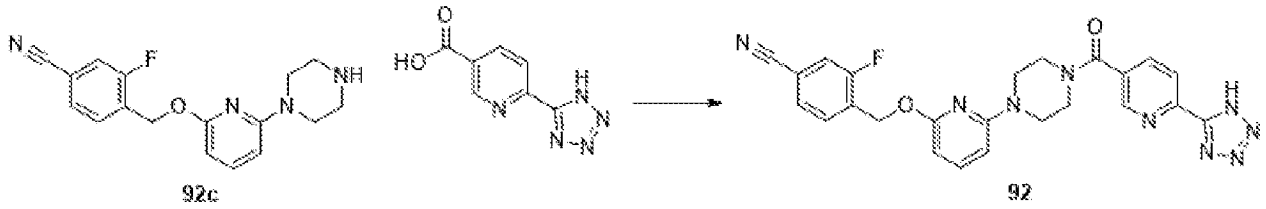
Стадия 3. 3-Фтор-4-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (92c)



92b 92c

[00425] К смеси **92b** (20,7 мг, 0,05 ммоль) в этилацетате (0,2 мл) добавляли 2 N HCl (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а неочищенный продукт лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (**92c**) в виде белого твердого вещества (14,2 мг, 80%). m/z (ИЭР, +ный ион)=313,4 $[M+H]^+$.

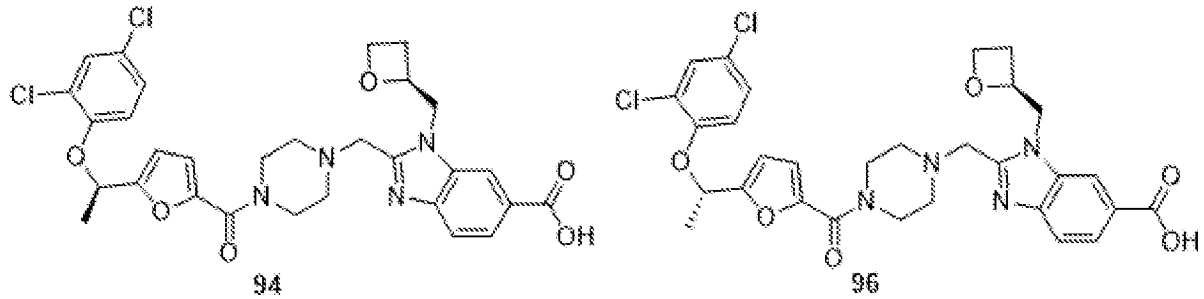
Стадия D. 4-(((6-(4-(6-(1H-тетразол-5-ил)никотиноил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (92)



92c 92

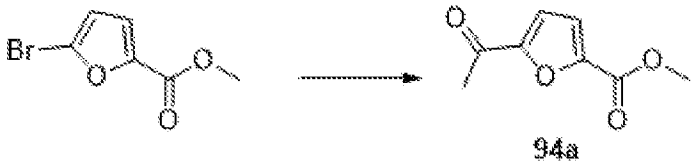
[00426] В колбу загружали **92c** (4 мг, 0,009 ммоль), 6-(1H-тетразол-5-ил)никотиновую кислоту (2,0 мг, 0,01 ммоль) и HATU (4,3 мг, 0,011 ммоль), добавляли ДМФА (1 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,005 мл, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, и непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**92**) (1,1 мг, 24,1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,22-8,41 (м, 2H), 8,08 (шир. д, J=7,70 Гц, 1H), 7,65 (шир. т, J=7,52 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=12,10, 8,80 Гц, 2H), 7,50 (т, J=8,07 Гц, 1H), 6,36 (д, J=8,07 Гц, 1H), 6,20 (д, J=7,70 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,84 (шир. с, 2H), 3,65 (шир. с, 2H), 3,56 (шир. с, 4H). m/z (ИЭР, +ный ион)=486,3 $[M+H]^+$.

Пример 94 и 96. 2-((4-(5-((R)-1-(2,4-дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (94) и 2-((4-(5-((S)-1-(2,4-дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (96)



94 96

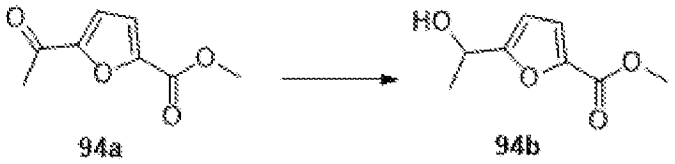
Стадия A. Метил-5-ацетилфуран-2-карбоксилат (94a)



94a

[00427] Раствор метил-5-бромфуран-2-карбоксилата (50 мг, 0,24 ммоль) в безводном ДМФА (1,2 мл) обрабатывали трибутил-(1-этоксивинил)станнаном (106 мг, 0,29 ммоль) и хлоридом бис(трифенилфосфин)палладия(II) (17 мг, 0,024 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 115°C и перемешивали в течение 18 ч, охлаждали, обрабатывали с помощью 1 N HCl (5 мл), и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Органический слой промывали водой (2 мл), солевым раствором (2 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-11%) с получением указанного в заголовке соединения (**94a**) (33 мг, 74,1%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=169,1 $[M+H]^+$.

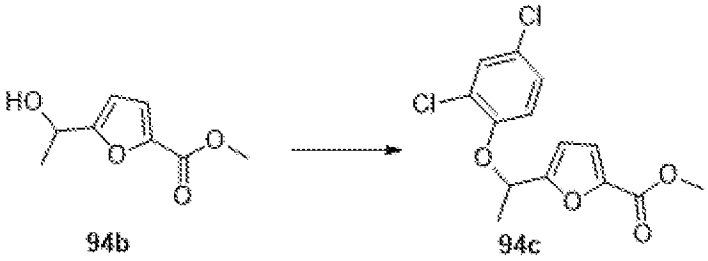
Стадия B. Метил-5-(1-гидроксиэтил)фуран-2-карбоксилат (94b)



94a 94b

[00428] К раствору **94a** (1,3 г, 7,7 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) при 0°C порциями добавляли $NaBH_4$ (0,15 г, 3,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C и гасили H_2O (3 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток экстрагировали EtOAc (3 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (**94b**) (1,2 г, 67,0%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=240,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. Метил-5-(1-(2,4-дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбоксилат (94c)

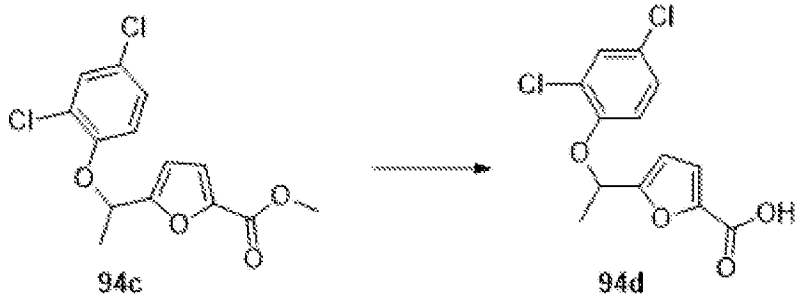


94b 94c

[00429] К смеси **94b** (50 мг, 0,29 ммоль), 2,4-дихлорфенола (53 мг, 0,32 ммоль) и трифенилфосфина (85 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли диэтилазодикарбоксилат (56 мг, 0,32 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N_2

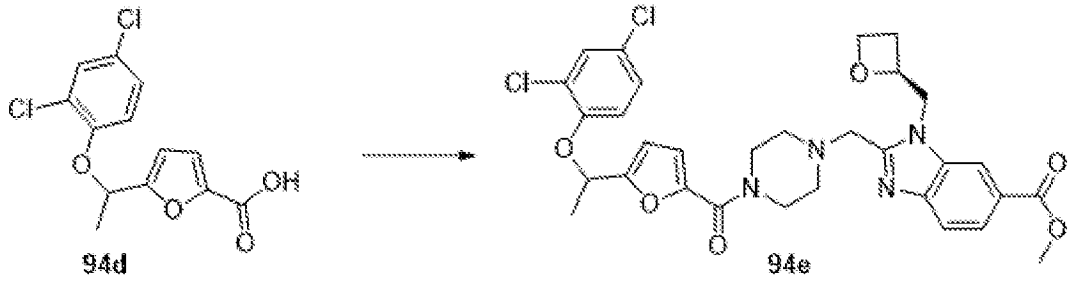
и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**94c**) (31 мг, 30,1%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,0 $[M+Na]^+$.

Стадия D. 5-(1-(2,4-Дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбоновая кислота (94d)



[00430] Раствор **94c** (15 мг, 0,05 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) обрабатывали гидроксидом лития (6 мг, 0,24 ммоль) в воде (0,5 мл) при 0 °C, и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, подкисляли до pH=2 с помощью 1 N HCl, и экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (2 мл), сушили безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**94d**) (11 мг) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, -ve ion)=299,0 $[M-H]^-$.

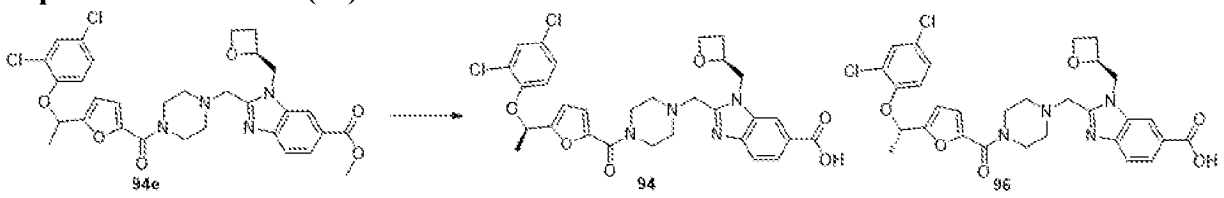
Стадия E. Метил-2-((4-(5-(1-(2,4-дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (94e)



[00431] **1j** (213 мг, 0,62 ммоль) и **94d** (186 мг, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Диизопропилэтиламин (319 мг, 2,47 ммоль) и HATU (352 мг, 0,93 ммоль) добавляли в атмосфере N_2, а смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 5-10% с 0,5% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (**94e**) (180 мг, 42,5%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=627,2 $[M+H]^+$.

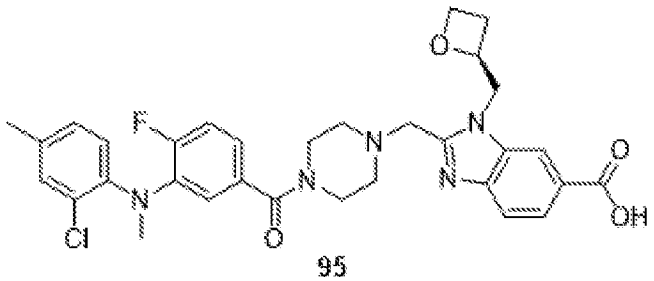
Стадия F. 2-((4-(5-((R)-1-(2,4-Дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоновая кислота (94) и 2-((4-(5-((S)-1-(2,4-дихлорфенокси)этил)фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (96)

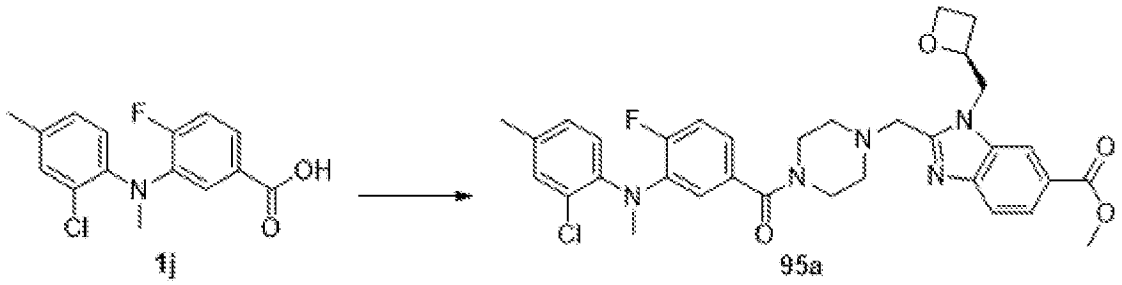


[00432] Раствор **94e** (50 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (13 мг, 0,21 ммоль) в воде (1 мл) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, а затем разбавляли водой (5 мл), доводили до pH=5 с 0,1 N HCl, и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (2 мл), солевым раствором (2 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 5-10%, 0,5% муравьиная кислота) и дальнейшее разделение на хиральной колонке (ChiralPak OJ, 4,6 * 150 мм, 3 мкм) с CO_2/MeOH 75:25 в качестве подвижной фазы, а скорость потока 2,0 мл/мин с получением указанных в заголовке соединений (**94,** 1^{й} элюированный пик) (4,1 мг, 8,03%) и (**96**, 2^{й} элюируемый пик) (5 мг, 9,3%) в качестве белых твердых веществ. Данные для **94**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,34 (с, 1H), 7,98 (шир. д, J=8,56 Гц, 1H), 7,68 (шир. д, J=8,56 Гц, 1H), 7,34 (шир. д, J=2,45 Гц, 1H), 7,18 (шир. дд, J=8,80, 2,45 Гц, 1H), 7,12 (шир. д, J=8,80 Гц, 1H), 6,97 (д, J=3,42 Гц, 1H), 6,54 (д, J=3,67 Гц, 1H), 5,54 (к, J=6,36 Гц, 1H), 5,21-5,29 (м, 1H), 4,72 (шир. дд, J=15,28, 2,57 Гц, 1H), 4,60-4,68 (м, 2H), 4,46 (дт, J=9,11, 5,96 Гц, 1H), 4,04 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,94 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 3,67-3,75 (м, 4H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,44-2,63 (м, 5H), 1,73 (д, J=6,36 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=613,2 $[M+H]^+$. Данные для **96**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,31 (с, 1H), 7,97 (шир. д, J=8,56 Гц, 1H), 7,67 (шир. д, J=8,31 Гц, 1H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,19 (дд, J=8,80, 2,69 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,05 Гц, 1H), 6,97 (д, J=3,42 Гц, 1H), 6,54 (д, J=3,42 Гц, 1H), 5,54 (к, J=6,36 Гц, 1H), 5,26 (кд, J=7,17, 2,69 Гц, 1H), 4,72 (шир. дд, J=15,41, 2,69 Гц, 1H), 4,56-4,68 (м, 2H), 4,45 (дт, J=9,23, 5,90 Гц, 1H), 4,03 (шир. д, J=13,69 Гц, 1H), 3,94 (шир. д, J=13,69 Гц, 1H), 3,71 (шир. с, 4H), 2,80 (ддд, J=10,76, 5,75, 2,57 Гц, 1H), 2,40-2,67 (м, 5H), 1,73 (д, J=6,60 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=613,2 $[M+H]^+$. Стереохимические конфигурации **94** и **96**присваивали произвольно.

Пример 95. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)-4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (95)

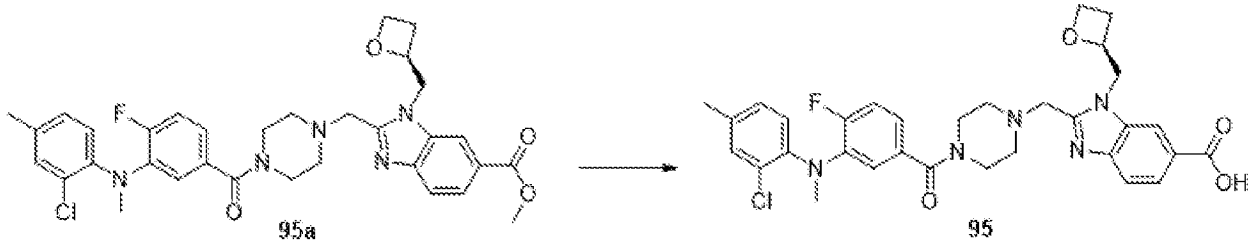


Стадия A. Метил-(S)-2-((4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)-4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (95a)



[00433] **1j** (80 мг, 0,23 ммоль) и 3-((2-хлор-4-метилфенил) (метил)амино)-4-фторбензойную кислоту (68 мг, 0,23 ммоль, полученную методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **46**, стадиях A-C) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50% масс. в этилацетате, 442 мг, 0,69 ммоль). Раствор перемешивали при 20°C в течение одного часа и концентрировали. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 5-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**95a**) (61 мг, 43,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=620,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)-4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (95)

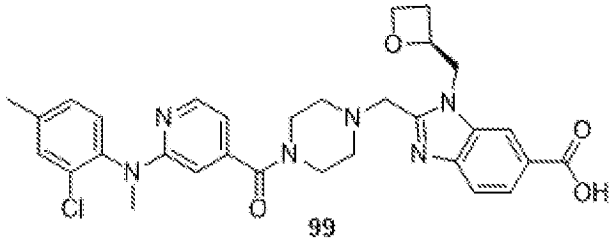


[00434] К раствору **95a** (65 мг, 0,1 ммоль) в MeOH:H_2O=5:1 (1,2 мл) добавляли гидроксид натрия (21 мг, 0,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Смесь затем концентрировали, разбавляли водой (5 мл), доводили до pH=4 с 0,1 N HCl, и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 5-10%, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (**95**) (10,4 мг, 16,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,34 (д, J=0,98 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,02-7,18 (м, 3H), 6,96 (ддд, J=8,31, 4,16, 1,96 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=8,44, 2,08 Гц, 1H), 5,24 (кд, J=7,21, 2,32 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,71 (шир. дд, J=15,41, 2,69 Гц, 1H), 4,63 (тд, J=7,82, 6,11 Гц, 1H), 4,44 (дт, J=9,05, 5,87 Гц, 1H), 3,99-4,06 (м, 1H), 3,90-3,96 (м, 1H), 3,72 (шир. с, 2H), 3,48 (шир. с, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,74-2,86 (м, 1H), 2,39-2,69 (м, 5H), 2,32 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный

ион)=606,2 $[M+H]^+$.

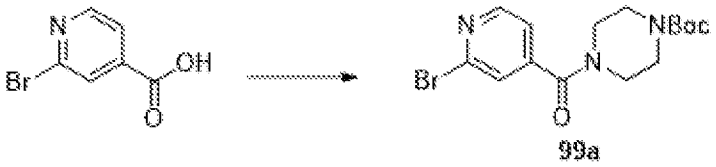
[00435] Примеры соединений **98** и **100** синтезировали как описано в примере **95**.

Пример 99. (S)-2-((4-(2-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)изоникотиноил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (99)



99

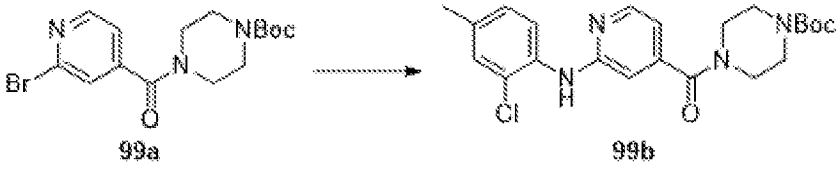
Стадия A. *трет*-бутил-4-(2-бромизоникотиноил)пиперазин-1-карбоксилат (99a)



99a

[00436] Раствор 2-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 0,005 моль), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,93 г, 0,005 моль), DIPEA (3,5 мл, 0,02 моль) и пропилфосфоновый ангидрид (T_3P) (6,36 г, 0,02 моль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:2) с получением указанного в заголовке соединения (**99a**) (1,85 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=370,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-(2-((2-хлор-4-метилфенил)амино)изоникотиноил)пиперазин-1-карбоксилат (99b)

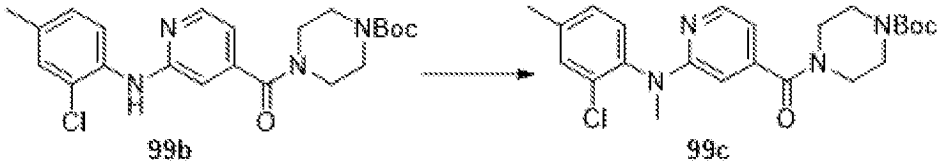


99a 99b

[00437] Раствор **99a** (1,27 г, 3,4 ммоль), 2-хлор-4-метиланилина (0,48 г, 3,4 ммоль), хлор(2-дициклогексифосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,53 г, 0,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,82 г, 10,0 ммоль) в диоксане (12 мл) перемешивали при 95 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2:MeOH=50:1) с получением указанного в заголовке соединения (**99b**) (0,85 г, 56%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=431,2 $[M+H]^+$.

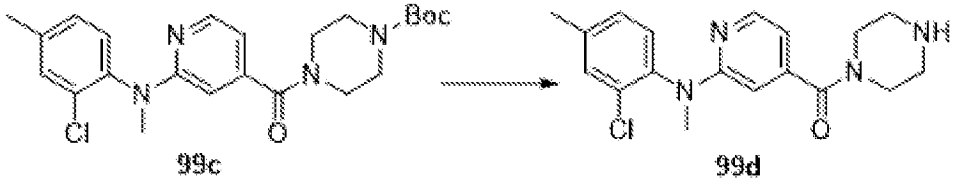
Стадия C. *трет*-бутил-4-(2-((2-хлор-4-

метилфенил)(метил)амино)изоникотиноил)пиперазин-1-карбоксилат (99c)



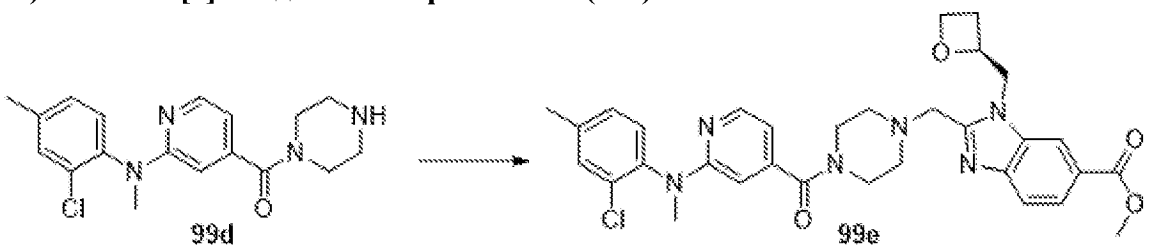
[00438] Раствор **99b** (652 мг, 1,51 ммоль) и NaH (60% а минеральном масле, 72 мг, 3,03 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем добавляли MeI (258 мг, 1,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (1 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1) с получением указанного в заголовке соединения (**99c**) (575 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=445,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. (2-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)пиридин-4-ил)(пиперазин-1-ил)метанон (99d)



[00439] Раствор **99c** (295 мг, 0,66 ммоль) и 2 N HCl в EtOAc растворе (5 мл) перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ добавляли к смеси для доведения до pH=7. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (30% CH_3CN в H_2O с 0,05% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**99d**) (129 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=345,1 $[M+H]^+$.

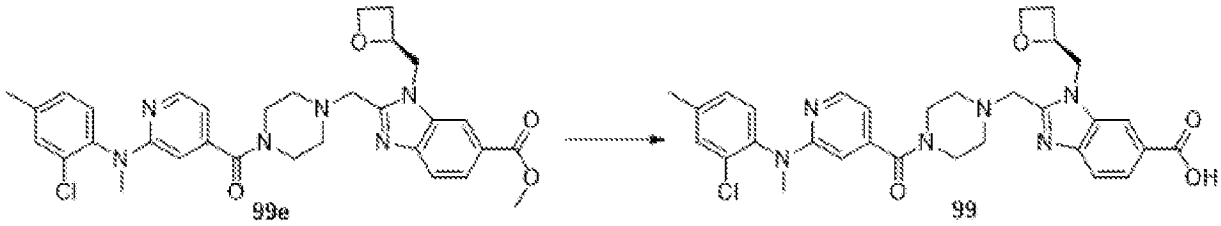
Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(2-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)изоникотиноил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (99e)



[00440] Раствор **99d** (84 мг, 0,24 ммоль), **1h** (72 мг, 0,24 ммоль) и K_2CO_3 (67 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 20 °C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1) с получением указанного в заголовке соединения (**99e**) (45 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=603,2 $[M+H]^+$.

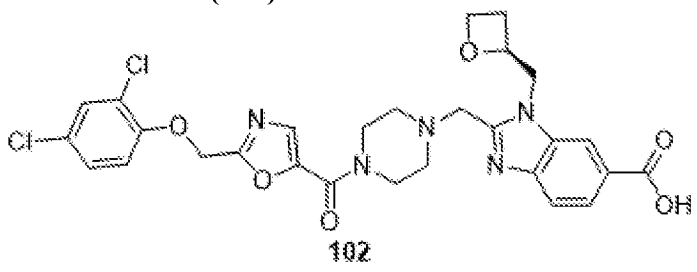
Стадия F. (S)-2-((4-(2-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)изоникотиноил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (99)



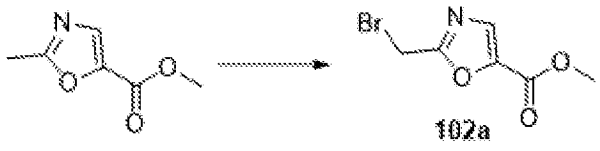
[00441] Раствор **99e** (46 мг, 0,076 ммоль) и LiOH (9 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ:H_2O=1:1 (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, к смеси добавляли 1 N HCl для доведения pH до 5, а реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (25% CH_3CN в H_2O с 0,05% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**99**) (9,8 мг, 21,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,32 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,14 Гц, 1H), 7,97 (шир. д, J=8,31 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J=0,98 Гц, 2H), 6,63 (дд, J=5,14, 1,22 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,23 (кд, J=6,89, 2,08 Гц, 1H), 4,81-4,85 (м, 1H), 4,69 (шир. дд, J=15,41, 2,45 Гц, 1H), 4,56-4,66 (м, 1H), 4,43 (дт, J=9,05, 5,87 Гц, 1H), 4,01 (д, J=13,69 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,94 Гц, 1H), 3,69 (шир. с, 2H), 3,33-3,44 (м, 5H), 2,68-2,89 (м, 1H), 2,41-2,64 (м, 5H), 2,40 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=589,2 $[M+H]^+$.

[00442] Примеры соединений **86**, **93** и **101** синтезировали как описано в примере **99**.

Пример 102. (S)-2-((4-(2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (102)



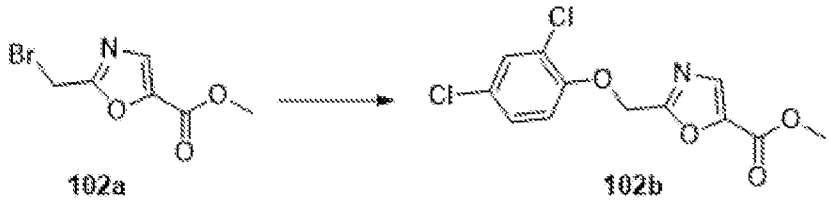
Стадия A. Метил-2-(бромметил)оксазол-5-карбоксилат (102a)



[00443] К перемешиваемому раствору NBS (1 г, 7,1 ммоль) и AIBN (0,47 г, 2,8

ммоль) в CCl_4 (20 мл) при 80 °C добавляли метил-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксилат (1,9 г, 10,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:10), с получением указанного в заголовке соединения (**102a**) (0,8 г, 49%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=220,1 $[M+H]^+$.

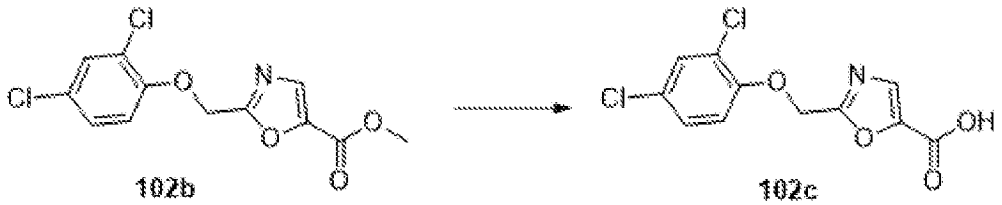
Стадия B. Метил-2-((2,4-дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбоксилат (102b)



102a 102b

[00444] К раствору **102a** (300 мг, 1,36 ммоль) и 2,4-дихлорфенола (333 мг, 2,0 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (565 мг, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. После завершения реакционный раствор разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:10), с получением указанного в заголовке соединения (**102b**) (267 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=302,2 $[M+H]^+$.

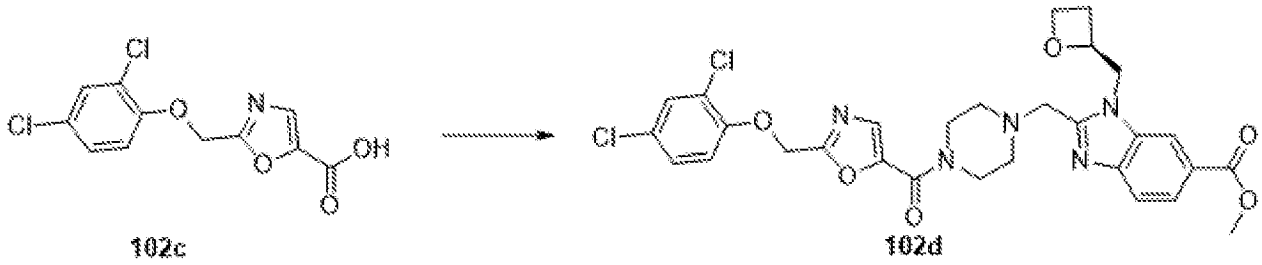
Стадия C. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбоновая кислота (102c)



102b 102c

[00445] К перемешиваемому раствору **102b** (300 мг, 0,99 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (198 мг, 4,97 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч и охлаждали на ледяной бане. 1 N HCl (2,0 мл) добавляли для доведения до pH=5. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 20-30%) с получением указанного в заголовке соединения (**102c**) (210 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=288,0 $[M+H]^+$.

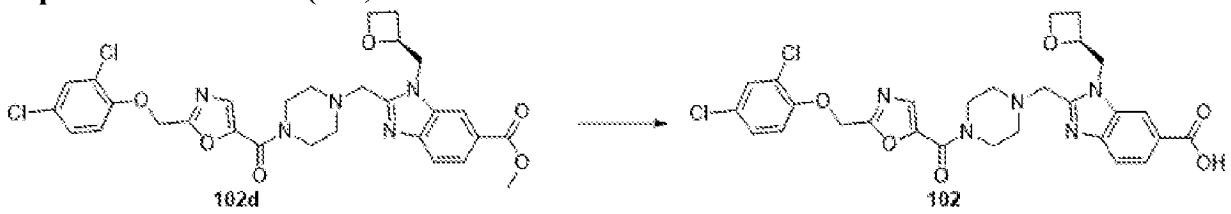
Стадия D. Метил-(S)-2-((4-(2-((2,4-дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (102d)



102c 102d

[00446] К перемешиваемому раствору **102c** (100 мг, 0,35 ммоль), **1j** (143 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,04 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли T_3P (221 мг, 0,694 ммоль, 2 экв.) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. После завершения реакционный раствор разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:5), с получением указанного в заголовке соединения (**102d**) (90 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=614,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-(2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (102)

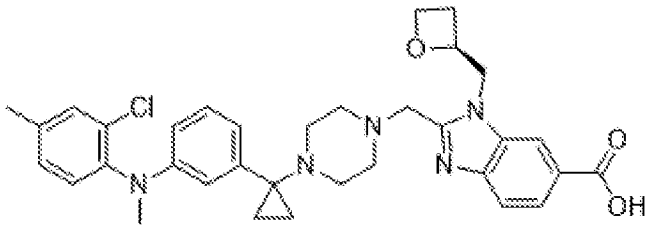


102d 102

[00447] К перемешиваемому раствору **102d** (10 мг, 0,016 ммоль) в CH_3CN:H_2O=1:1 (2 мл) добавляли TBD (5 мг, 0,033 ммоль) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и охлаждали на ледяной бане. 1 N HCl (0,1 мл) добавляли для доведения до pH=5. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 20-30%) с получением указанного в заголовке соединения (**102**) (3,2 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,30 (с, 1H), 7,97 (шир. д, J=8,77 Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,41 (д, J=2,63 Гц, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,77 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,26 (кд, J=7,24, 2,85 Гц, 1H), 4,89-4,92 (м, 1H), 4,71 (шир. дд, J=15,57, 2,85 Гц, 1H), 4,60-4,67 (м, 1H), 4,41-4,49 (м, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 3,92-3,99 (м, 1H), 3,69-3,80 (м, 4H), 2,79 (шир. д, J=5,70 Гц, 1H), 2,46-2,64 (м, 5H). m/z (ИЭР, +ный ион)=600,1 $[M+H]^+$.

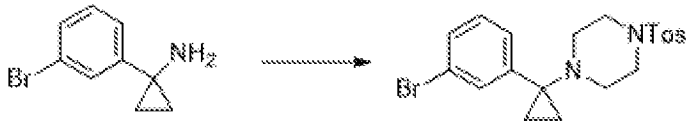
[00448] Пример соединения **113** синтезировали как описано в примере **102**.

Пример 105. (S)-2-((4-(1-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенил)циклопропил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (105)



105

Стадия A. 1-(1-(3-Бромфенил)циклопропил)-4-тозилпиперазин (105a)



105a

[00449] В колбу загружали 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин (50 мг, 0,24 ммоль). DIPEA (1 мл) и добавляли N, N-бис(2-хлорэтил)-4-метилбензолсульфонамид (77 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл × 3). Органическую фазу промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (**105a**) (53 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=435,1 $[M+H]^+$.

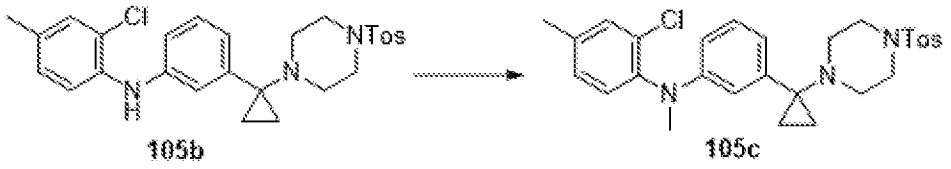
Стадия B. 2-Хлор-4-метил-N-(3-(1-(4-тозилпиперазин-1-ил)циклопропил)фенил)анилин (105b)



105a 105b

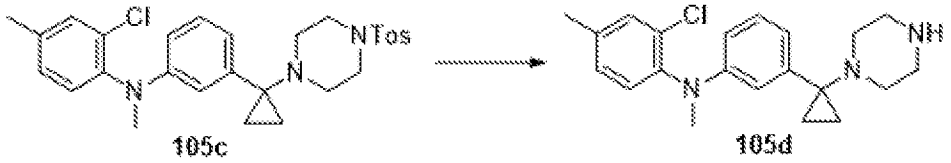
[00450] К раствору **105a** (18 мг, 0,04 ммоль), карбоната цезия (27 мг, 0,08 ммоль), диацетата палладия (1 мг, 0,004 ммоль) и рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (3 мг, 0,04 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли 2-хлор-4-метиланилин (6 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-20%), с получением указанного в заголовке соединения (**105b**) (12 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=496,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-Хлор-N,4-диметил-N-(3-(1-(4-тозилпиперазин-1-ил)циклопропил)фенил)анилин (105c)



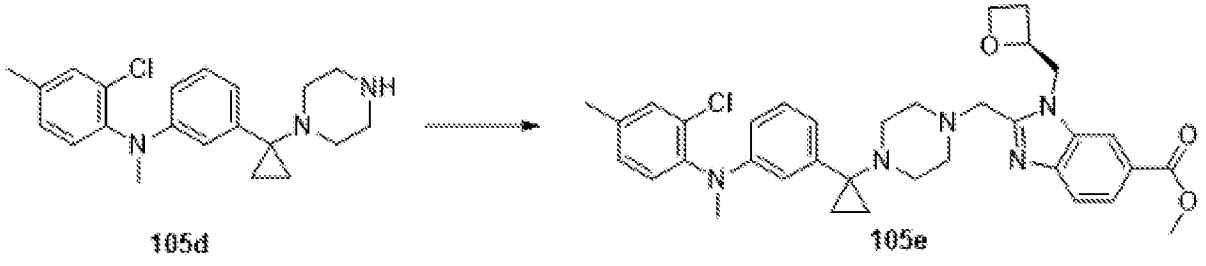
[00451] Последовательными порциями NaH (60% в минеральном масле, 72 мг, 1,8 ммоль) добавляли к растворе **105b** (446 мг, 0,9 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере азота при 0°C с последующим добавлением по каплям иодметана (255 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение одного часа и гасили водой (20 мл) при 0 °C. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), а органическую фазу промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (**105c**) (12 мг, 58%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=510,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-Хлор-N,4-диметил-N-(3-(1-(пиперазин-1-ил)циклопропил)фенил)анилин (105d)



[00452] К раствору **105c** (240 мг, 0,47 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (455 мг, 3,29 ммоль). Смесь нагревали при 75°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и доводили до pH=11 с помощью $NH_3 \cdot H_2O$. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), а органическую фазу промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в дихлорметане 5-10%, 0,5%$NH_3 \cdot H_2O$ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**105d**) (139 мг) в виде белого твердого вещества, которое содержало примеси. m/z (ИЭР, +ный ион)=356,2 $[M+H]^+$.

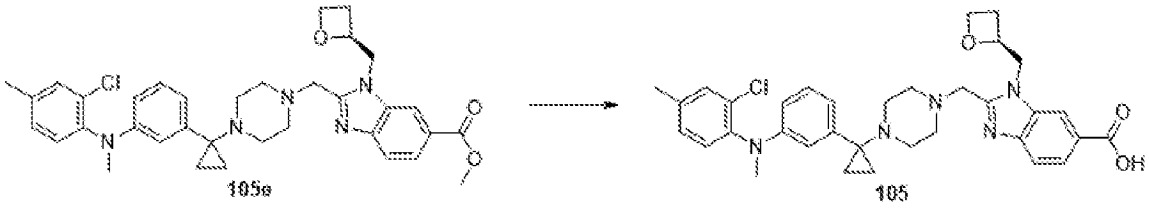
Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(1-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенил)циклопропил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (105e)



[00453] К раствору **105d** (139 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли **1h** (127 мг,

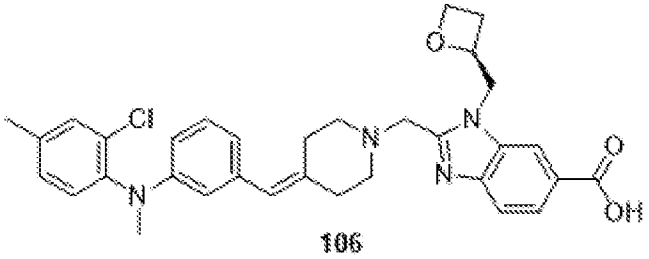
0,43 ммоль) и карбонат калия (162 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в ДХМ 0-5%, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (**105e**) (147 мг) в виде белого твердого вещества с чистотой 81%. m/z (ИЭР, +ный ион)=614,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. (S)-2-((4-(1-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенил)циклопропил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (105)

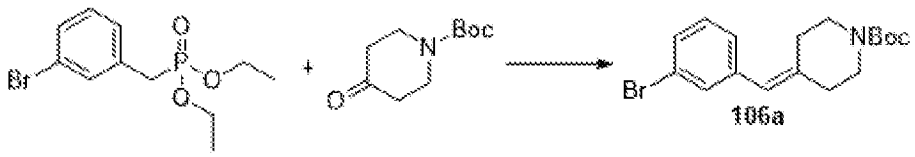


[00454] К раствору **105e** (80 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ:H_2O (1:1, 2 мл) добавляли гидроксид лития (6 мг, 0,26 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения ТГФ удаляли *в вакууме*. Полученную смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl и экстрагировали ДХМ (5 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 мл), солевым раствором (2 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиент 35-45% CH_3CN в H_2O, 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**105**) (14,5 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,39 (шир. с, 1H), 8,04-8,12 (м, 1H), 7,75 (шир. д, J=8,56 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,15-7,29 (м, 3H), 6,86 (шир. д, J=7,58 Гц, 1H), 6,59-6,67 (м, 2H), 5,13 (кд, J=7,16, 2,63 Гц, 1H), 4,68-4,78 (м, 1H), 4,51-4,65 (м, 2H), 4,23-4,40 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,85-3,60 (м, 8H), 2,65-2,73 (м, 1H), 2,38-2,48 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (шир. дд, J=8,68, 7,46 Гц, 2H), 1,07-1,22 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=600,3 $[M+H]^+$.

Пример 106. (S)-2-((4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензилиден)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (106)



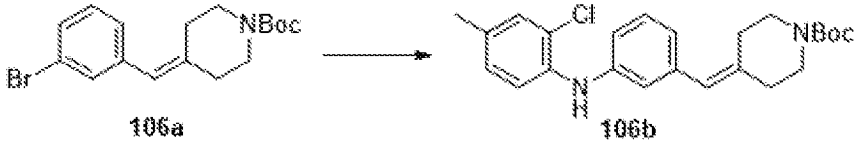
Стадия A. *трет*-бутил-4-(3-бромбензилиден)пиперидин-1-карбоксилат (106a)



106a

[00455] К раствору диэтил(3-бромбензил)фосфоната (2 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 260 мг, 13,0 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C добавляли раствор *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,59 г, 13,0 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при той же температуре, а затем перемешивали еще 8 ч при 20°C в атмосфере N_2. Смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенный органический слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:10) с получением указанного в заголовке продукта (**106a**) (2,2 г, 96%) в виде белого твердого вещества. m/z(ИЭР, +ный ион)=374,1 $[M+Na]^+$.

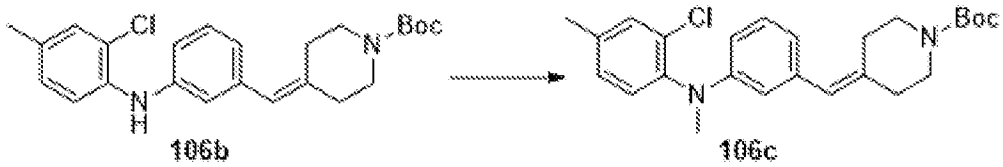
Стадия B. *трет*-бутил-4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)амино)бензилиден)пиперидин-1-карбоксилат (106b)



106a 106b

[00456] Раствор **106a** (1,0 г, 2,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-4-метиланилин (482 мг, 3,41 ммоль), Ruphos-Pd-G2 (241 мг, 0,31 ммоль), Cs_2CO_3 (1,85 г, 5,68 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 7 ч при 95 °C, а затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:10), с получением указанного в заголовке продукта (**106b**) (760 мг, 65%) в виде светло-коричневого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=435,1 $[M+Na]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензилиден)пиперидин-1-карбоксилат (106c)

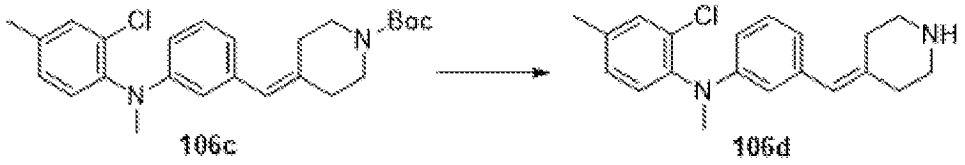


106b 106c

[00457] К раствору **106b** (45 мг, 0,11 моль) в ДМФА (1 мл) добавляли KOH (78 мг, 0,54 моль) и иодметан (232 мг, 1,6 моль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 20 °C. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный эфир=1:5) с получением указанного в заголовке продукта (**106c**) (32 мг, 68%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=449,2 $[M+Na]^+$.

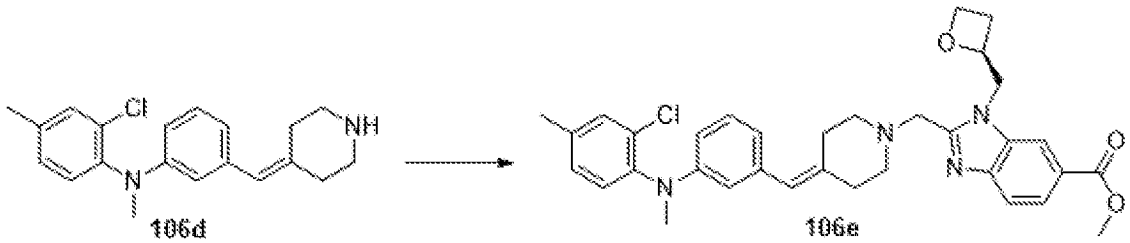
Стадия D. 2-Хлор-N,4-диметил-N-(3-(пиперидин-4-илиденметил)фенил)анилин

(106d)



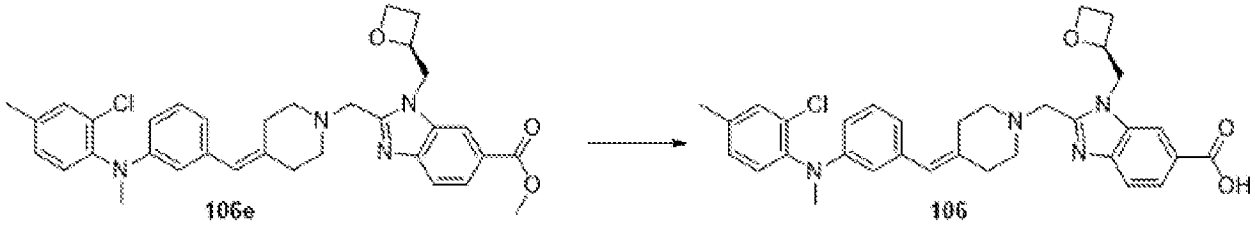
[00458] Смесь **106c** (45 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (0,3 мл). Смесь перемешивали при 14 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**106d**) (46 мг, HCl соль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=327,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензилиден)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (106e)



[00459] Смесь **106d** (41 мг, 0,10 ммоль) и карбонат калия (56 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 16 °C в течение 0,5 ч. Затем к указанной выше смеси добавляли иодид калия (2 мг, 0,01 ммоль) и **1h** (30 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). После перемешивания в течение 2,5 ч смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (53% CH_3CN в H_2O с 0,05% ТФУ в качестве модификатора), с получением указанного в заголовке продукта (**106e**) (29 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=585,3 $[M+H]^+$.

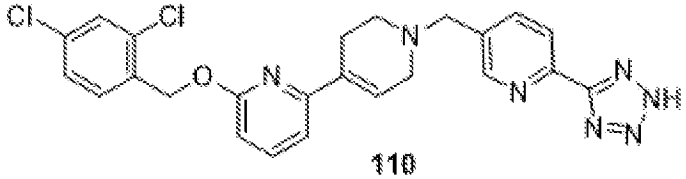
Стадия F. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензилиден)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (106)



[00460] К раствору **106e** (29 мг, 0,05 ммоль) в смеси растворителей CH_3OH:H_2O=5:1 (3,5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (40 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 16 °C в течение 18 ч, доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl, и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (42% CH_3CN в H_2O

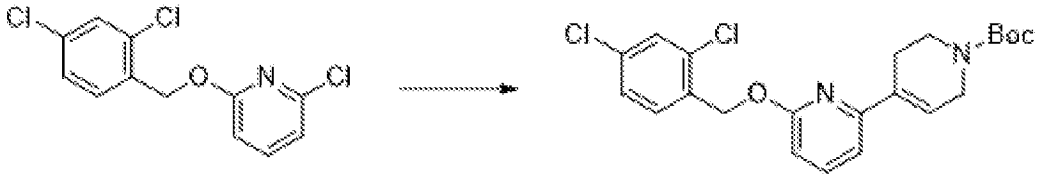
с 0,5% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**106**) (16,8 мг, 48,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (д, J=0,88 Гц, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 7,82 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,11-7,23 (м, 3H), 6,59 (д, J=7,45 Гц, 1H), 6,46-6,55 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 5,22 (кд, J=7,16, 2,63 Гц, 1H), 4,61-4,83 (м, 5H), 4,42 (дт, J=9,43, 5,81 Гц, 1H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,42 (шир. с, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,72-2,89 (м, 3H), 2,67 (шир. т, J=5,92 Гц, 2H), 2,44-2,55 (м, 1H), 2,36 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=571,1 $[M+H]^+$.

Пример 110. 1'-((6-(2H-Тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)метил)-6-((2,4-дихлорбензил)окси)-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридин (110)



110

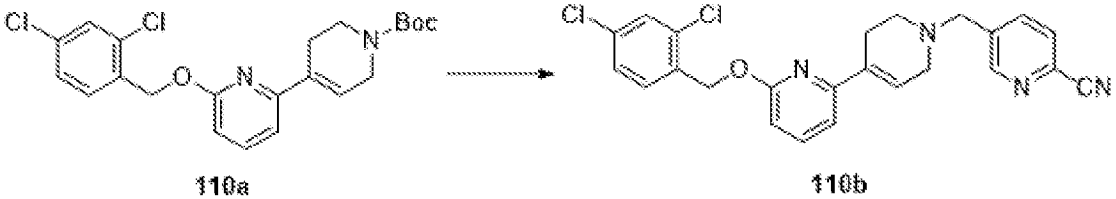
Стадия A. *трет*-бутил-6-((2,4-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (110a)



110a

[00461] (1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид (12,7 мг, 0,017 ммоль), Cs_2CO_3 (113 мг, 0,35 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (53 мг, 0,17 ммоль) добавляли к 2-хлор-6-[(2,4-дихлорфенил)метокси]пиридину (50 мг, 0,17 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,9 мл) при комнатной температуре. Смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем нагревали до 90 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-50%) с получением указанного в заголовке продукта(**110a**) (48 мг, 64%) в виде белого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=435,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. 5-((6-((2,4-Дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)пиколинонитрил (110b)

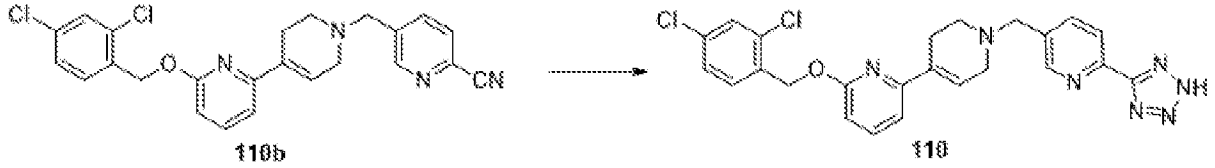


110a **110b**

[00462] ТФУ (0,15 мл, 2,0 ммоль) добавляли к **110a** (44 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь

концентрировали с получением неочищенной ТФУ соли, которую повторно растворяли в безводном ТГФ (0,1 М, 1,0 мл). Добавляли 5-формилпиридин-2-карбонитрил (45 мг, 0,15 ммоль) . После перемешивания в течение 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (42 мг, 0,2 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, MeOH в ДХМ 0-5%) с получением указанного в заголовке продукта(**110b**) (15 мг, 21%) в виде белого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=451,2 $[M+H]^+$.

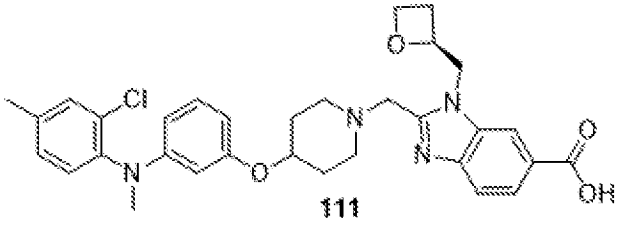
Стадия C. 1'-((6-(2H-Тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)метил)-6-((2,4-дихлорбензил)окси)-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридин (110)



110b 110

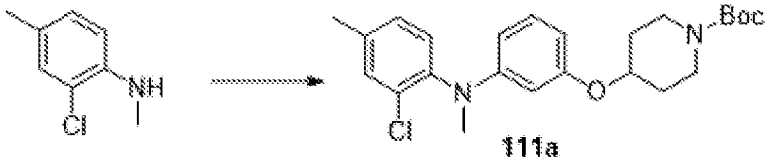
[00463] NaN_3 (2 мг, 0,032 ммоль) и NH_4Cl (2 мг, 0,032 ммоль) добавляли к **110b** (13 мг, 0,029 ммоль) в безводном ДМФА (0,3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 мин, реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 40 ч,, а затем охлаждали. Неочищенную смесь непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**110**) (2,6 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,94 (шир. с, 1H), 8,38 (д, J=8,07 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,89, 1,28 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,89 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,25, 2,02 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,70 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,44 Гц, 1H), 6,70 (шир. с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,62 (с, 2 H), 4,01 (шир. с, 2H), 3,65 (шир. с, 2H), 2,97 (шир. с, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=494,2 $[M+H]^+$.

Пример 111. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (111)



111

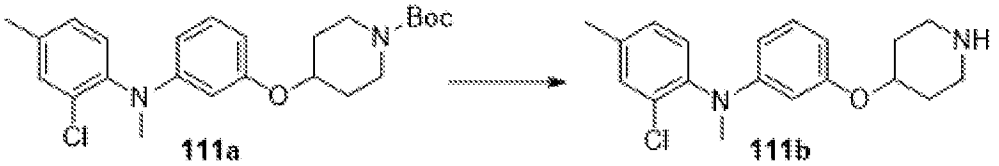
Стадия A. *трет*-бутил-4-{3-[(2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат (111a)



111a

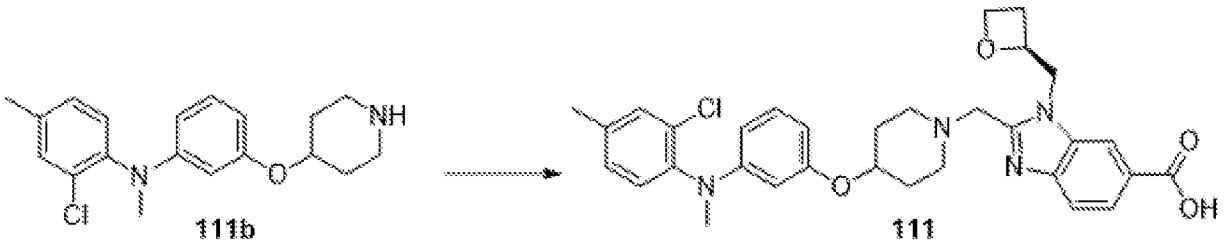
[00464] *трет*-Бутил-4-(3-бромфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (137 мг, 0,39 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (1,4 мг, 0,006 ммоль), BINAP (4 мг, 0,006 ммоль) и Cs_2CO_3 (157 мг, 0,48 ммоль) добавляли в колбу, загруженную 2-хлор-N,4-диметиланилином (50 мг, 0,32 ммоль) в безводном толуоле (0,2 М, 1,6 мл) при комнатной температуре. Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем нагревали до 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в гексанах 0-20%), с получением содержащего примеси указанного в заголовке продукта(**111a**) в виде белого масла (122 мг). m/z (ИЭР, +ный ион)=432,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-Хлор-N,4-диметил-N-(3-(пиперидин-4-илокси)фенил)анилин (111b)



[00465] В колбу загружали **111a** (30 мг, с примесями) в ДХМ (0,7 мл) при комнатной температуре. Добавляли ТФУ (0,1 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали. Неочищенный остаток распределяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта(**111b**) (23 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=331,2 $[M+H]^+$.

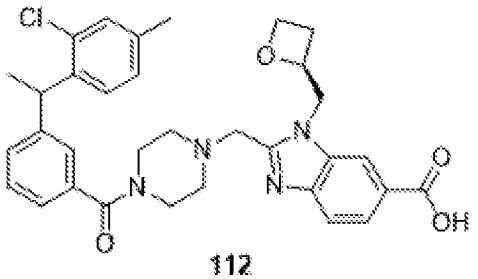
Стадия C. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (111)



[00466] DIPEA (0,012 мл, 0,07 ммоль) и **1h** (12 мг, 0,04 ммоль) добавляли к **111b** (23 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1,4 мл) при комнатной температуре и нагревали до 40 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного эфира, который повторно растворяли в ТГФ:H_2O (1:1, 0,4 мл). Добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (2 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре, реакционную смесь подкисляли с помощью 1 N HCl. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4),

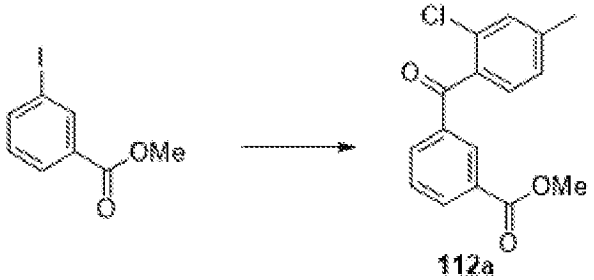
фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% CH_3CN и вода с 0,1% HOAc в качестве модификатора, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке продукта(**111**) в виде белого твердого вещества (2,5 мг, 6% за 3 стадии). ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,12-7,21 (м, 1H), 7,01 (т, J=8,25 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=8,07, 1,83 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=8,07, 2,20 Гц, 1H), 6,03 (т, J=2,38 Гц, 1H), 5,25 (кд, J=7,15, 2,38 Гц, 1H), 4,85-4,90 (м, 1H), 4,70 (дд, J=15,41, 2,93 Гц, 1H), 4,63 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,46 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 4,23-4,31 (м, 1H), 3,85-4,03 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,72-2,84 (м, 3H), 2,47-2,57 (м, 1H), 2,39-2,46 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,91-2,01 (м, 2H), 1,74 (шир. с, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=575,3 $[M+H]^+$.

Пример 112. 2-((4-(3-(1-(2-Хлор-4-метилфенил)этил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (112)



112

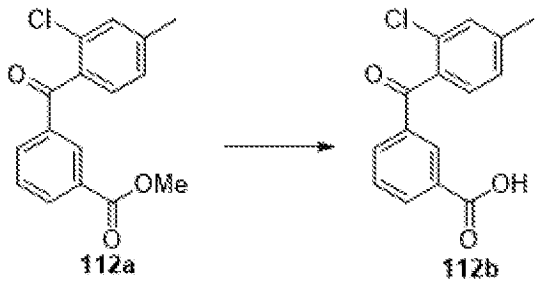
Стадия A. Метил-3-(2-хлор-4-метилбензоил)бензоат (112a)



112a

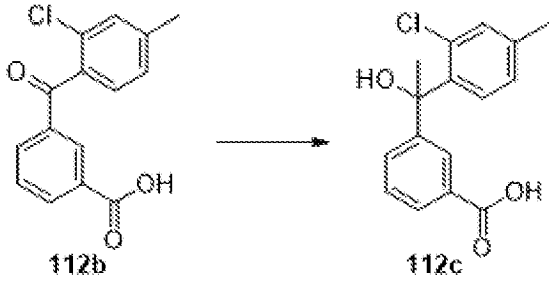
[00467] К смеси метил 3-иодбензоата (400 мг, 1,53 ммоль), (2-хлор-4-метилфенил)бороновой кислоты (260 мг, 1,53 ммоль), K_2CO_3 (527 мг, 3,82 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot$ДХМ (125 мг, 0,15 ммоль) добавляли анизол (12 мл) в атмосфере монооксида углерода (CO). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:10) с получением указанного в заголовке соединения (**112a**) (291 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=289,0 $[M+H]^+$.

Стадия B. 3-(2-Хлор-4-метилбензоил)бензойная кислота (112b)



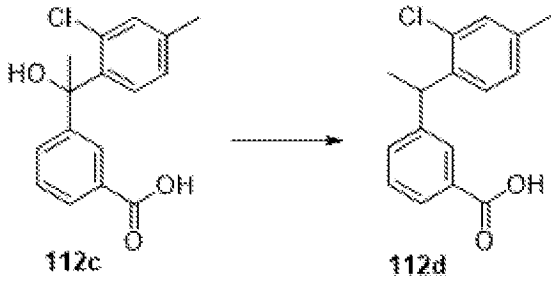
[00468] В колбу загружали **112a** (150 мг, 0,52 ммоль) и CH_3OH:H_2O=10:1 (8 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (104 мг, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали при 16 °C в течение 3 ч. Смесь затем доводили до pH=7 с помощью 1N HCl, и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H_2O (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**112b**) (130 мг) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=274,9 $[M+H]^+$.

Стадия C. 3-(1-(2-Хлор-4-метилфенил)-1-гидроксиэтил)бензойная кислота (112c)



[00469] К смеси **112b** (130 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли CH_3MgBr (3 М в гексанах, 0,6 мл, 1,66 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение одного часа. После завершения смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл), разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**112c**) (116 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=273,1 $[M-OH]^+$.

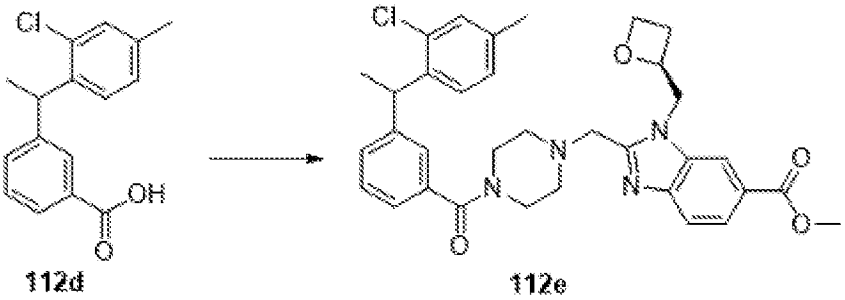
Стадия D. 3-(1-(2-Хлор-4-метилфенил)этил)бензойная кислота (112d)



[00470] В колбу загруженную **112c** (116 мг, 0,4 ммоль) добавляли триэтилсилан (2 мл) с последующим добавлением ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 16 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc

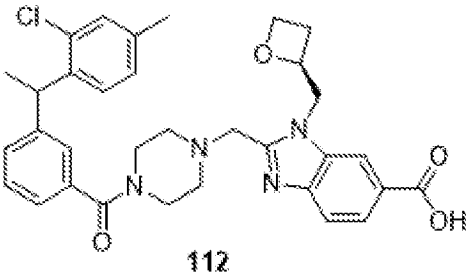
(20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (61% CH_3CN в H_2O с 0,5% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**112d**) (69 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=275,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-2-((4-(3-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (112e)



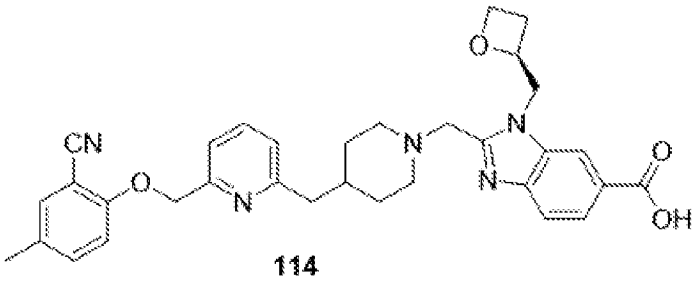
[00471] Указанное в заголовке соединение получали из **112d** и **1j** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **102**, стадии D. m/z (ИЭР, +ный ион)=601,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. 2-((4-(3-(1-(2-Хлор-4-метилфенил)этил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (112)



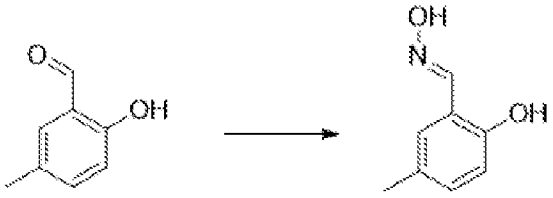
[00472] Указанное в заголовке соединение получали из **112e** методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **106**, стадии F. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,47 (с, 1H), 8,14 (дд, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,34-7,45 (м, 2H), 7,22-7,31 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (шир. д, J=7,89 Гц, 1H), 5,23 (кд, J=7,16, 2,19 Гц, 1H), 4,92 (шир. д, J=3,51 Гц, 1H), 4,74 (шир. дд, J=15,35, 2,63 Гц, 1H), 4,58-4,70 (м, 2H), 4,32-4,51 (м, 3H), 3,87 (шир. с, 2H), 3,57 (шир. с, 2H), 2,77-3,02 (м, 5H), 2,47-2,58 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,62 (д, J=7,45 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=587,2 $[M+H]^+$.

Пример 114. (S)-2-((4-((6-((2-Циано-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (114)



114

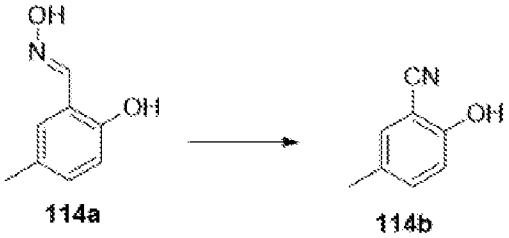
Стадия A. (E)-2-Гидрокси-5-метилбензальдегида оксим (114a)



114a

[00473] Раствор 2-гидрокси-5-метилбензальдегида (5 г, 36,7 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (12,75 г, 183,5 ммоль) и пиридина (5,81 г, 73,4 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали до около 10 мл. Добавляли EtOAc (150 мл) и 1 N HCl (50 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл x 2), солевым раствором (50 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**114a**) (5,1 г, 87%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=152,2 $[M+H]^+$.

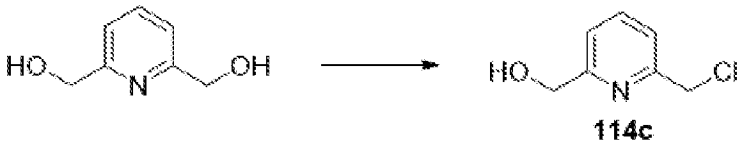
Стадия B. 2-Гидрокси-5-метилбензонитрил (114b)



114a 114b

[00474] К раствору **114a** (100 мг, 0,66 ммоль) и PPh_3 (433 мг, 1,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли диэтилазодикарбоксилат (334 мг, 1,65 ммоль) по каплям при 17 °C. Полученную смесь перемешивали при 17 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь распределяли между CH_2Cl_2 (10 мл) и 0,1 N NaOH(10 мл). Водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3) и подкисляли с помощью 1 N HCl (10 мл). Подкисленный водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл x 2). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**114b**) (51 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=134,2 $[M+H]^+$.

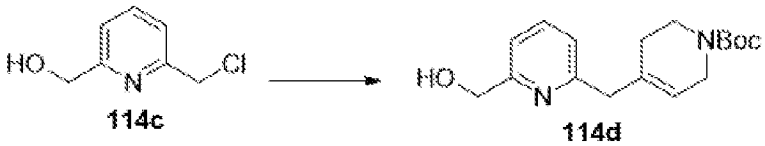
Стадия C. (6-(Хлорметил)пиридин-2-ил)метанол (114c)



114c

[00475] К раствору пиридин-2,6-диилдиметанола (20 г, 143 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли NaH (60% а минеральном масле, 5,75 г, 143 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли *трет*-бутил(хлор)диметилсилан (26 г, 172 ммоль). Смесь перемешивали при 17 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Слой EtOAc сушили, фильтровали, концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**114c**) (3,5 г, 14,7%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=158,1 $[M+H]^+$.

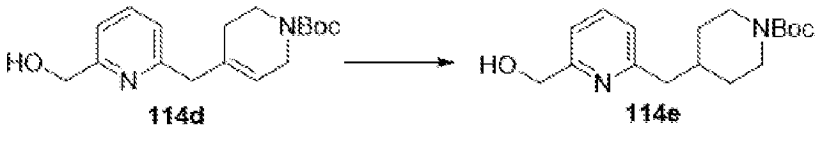
Стадия D. *трет*-бутил-4-((6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (114d)



114c **114d**

[00476] В колбу загружали **114c** (3,3 г, 20,9 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (7,13 г, 22,9 ммоль), K_2CO_3 (8,67 г, 62,6 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (0,85 г, 1,0 ммоль) и добавляли 3 мл смеси растворителей 1,4-диоксан/H_2O (4:1). Смесь дегазировали азотом и перемешивали при 90 °C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:2) с получением указанного в заголовке соединения (**114d**) (3,8 г, 57%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=305,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. *трет*-бутил-4-((6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (114e)

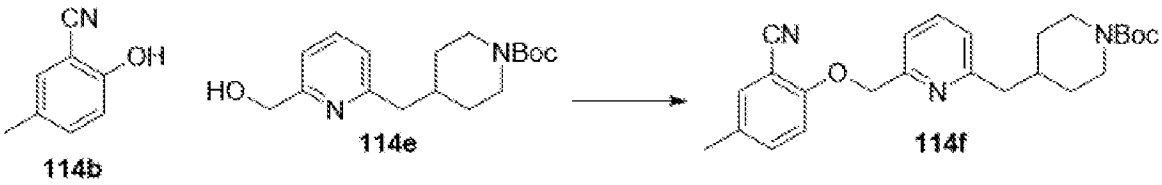


114d **114e**

[00477] Раствор **114d** (3,8 г, 12,5 ммоль) и 10% Pd/C (380 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 17 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и ополаскивали с MeOH (50 мл x 3). Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**114e**) (3,5 г, 87%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=307,3 $[M+H]^+$.

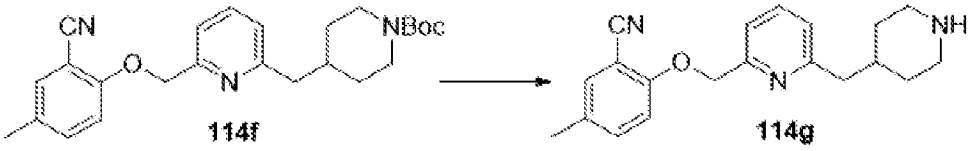
Стадия F. *трет*-бутил-4-((6-((2-циано-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-

ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (114f)



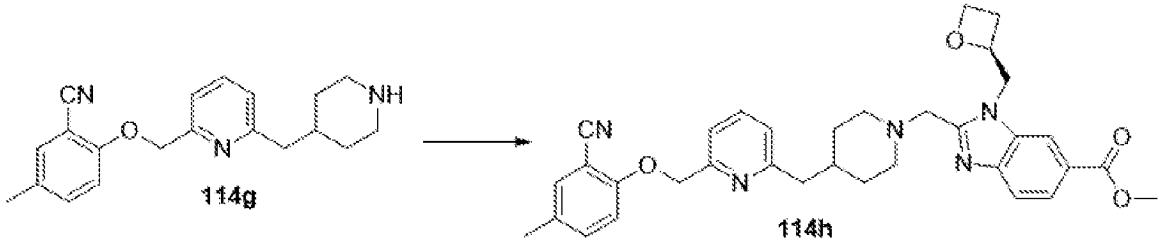
[00478] В колбу загружали **114b** (332 мг, 2,50 ммоль), **114e** (510 мг, 1,66 ммоль) и PPh_3 (655 мг, 2,50 ммоль). Добавляли безводный ТГФ (10 мл), а реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Диэтилазодикарбоксилат (435 мг, 2,50 ммоль) добавляли по каплям, а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем при 17 °C в течение 11 ч в атмосфере азота. После завершения органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (**114f**) (600 мг, 79%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=422,2 $[M+H]^+$.

Стадия G. 2-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)-6-(пиперидин-4-илметил)пиридин (114g)



[00479] Раствор **114f** (523 мг, 1,24 ммоль) и 2,6-лутидина (2,66 г, 24,8 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Добавляли TMSOTf (2,76 г, 12,4 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (1 мл). Реакционную смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**114g**) (400 мг, 95%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=322,2 $[M+H]^+$.

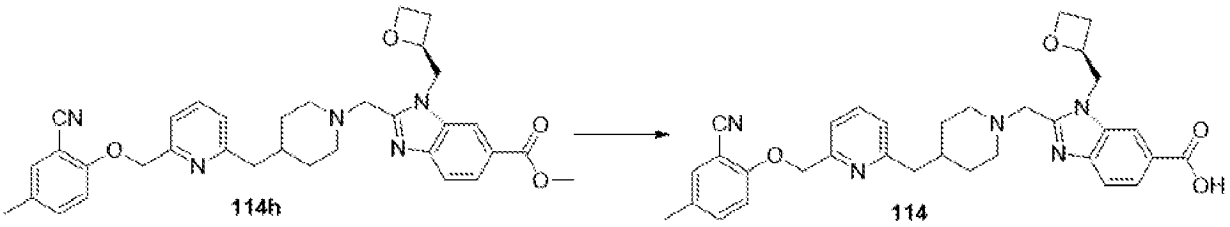
Стадия H. Метил-(S)-2-((4-((6-((2-циано-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (114h)



[00480] Раствор **114g** (98 мг, 0,30 ммоль), **1h** (90 мг, 0,30 ммоль) и K_2CO_3 (126 мг, 0,91 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 17 °C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного

остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1), с получением указанного в заголовке соединения (**114h**) (158 мг) в виде белого твердого вещества с некоторым количеством примесей. m/z (ИЭР, +ный ион)=580,3 $[M+H]^+$.

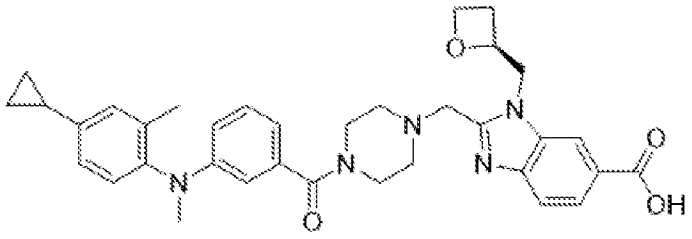
Стадия I. (S)-2-((4-((6-((2-Циано-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (114)



[00481] Раствор **114h** (79 мг, 0,136 ммоль) и LiOH (10 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ:H_2O=1:1 (2 мл) перемешивали при 30 °C в течение 6 ч. После завершения 1 N HCl добавляли к смеси для доведения до pH=5 на ледяной бане. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали, а неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (25% CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке продукта (**114**) (16,4 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (д, J=0,88 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,55, 1,53 Гц, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 7,80 (д, J=9,21 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,45 Гц, 1H), 7,42-7,48 (м, 2 H), 7,38 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,20 (кд, J=7,09, 2,41 Гц, 1H), 4,76-4,82 (м, 2H), 4,71-4,75 (м, 1H), 4,60-4,69 (м, 2H), 4,41 (дт, J=9,43, 5,81 Гц, 1H), 3,73-3,84 (м, 2H), 3,15-3,28 (м, 2H), 2,89 (д, J=7,02 Гц, 2H), 2,79 (дтд, J=11,46, 8,19, 8,19, 5,92 Гц, 1H), 2,41-2,54 (м, 1H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,90-2,01 (м, 2H) 1,57-1,74 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=566,2 $[M+H]^+$.

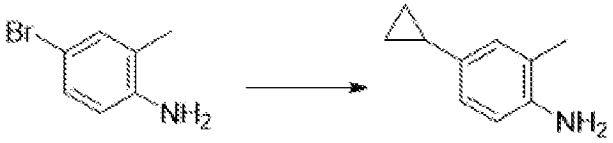
[00482] Примеры соединений **118**, **120**, **140** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **114**. Пример **123** синтезировали из метил-5-фтор-6-метилпиколината как описано в примере **60**, стадиях A, B с последующим получением как описано в примере **72**, стадии C и примере **114**, стадиях E-I. Пример **126**, **133** синтезировали, следуя аналогичной синтетической последовательности как в примере **123**. Пример **135** синтезировали из как описано в примере **60**, стадиях A-C, с последующим получением как описано в примере **72**, стадии C и примере **114**, стадиях F-I. Пример **162** синтезировали в примере **60**, стадиях A-C с последующим получением как описано в примере **72**, стадии C-D, примере **116**, стадии D и примере **114**, стадиях H-I.

Пример 115. (S)-2-((4-(3-((4-Циклопропил-2-метилфенил)(метил)амино)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (115)



115

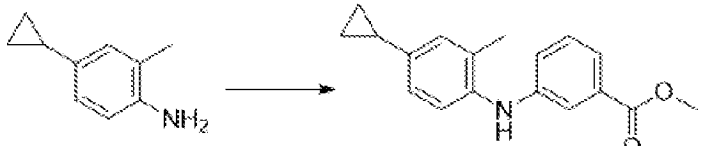
Стадия A. 4-Циклопропил-2-метиланилин (115a)



115a

[00483] 1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлориддихлорметановый комплекс (44 мг, 0,05 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-метиланилина (50 мг, 0,27 ммоль), карбоната цезия (350 мг, 1,07 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (46 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 5 ч и концентрировали. Затем реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в петролейном эфире 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (**115a**) (30 мг, 68,3%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=148,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. Метил-3-((4-циклопропил-2-метилфенил)амино)бензоат (115b)

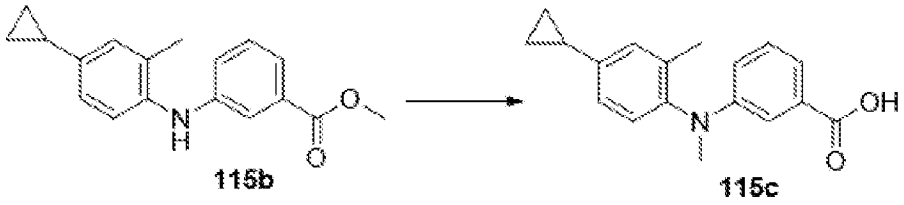


115a 115b

[00484] Хлор(2-дициклогексифосфино-2',6'-ди-i-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)palladiuM(II) (RuPhos палладацикл) (16 мг, 0,02 ммоль) добавляли к раствору **115a** (30 мг, 0,2 ммоль), карбоната цезия (332 мг, 1 ммоль), метил-3-бромбензоата (44 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч и концентрировали. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (5 мл × 3). Органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc в петролейном эфире 0-10%) с получением указанного в заголовке продукта с примесями (**115b**) (32 мг, чистота 80%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=282,1 $[M+H]^+$.

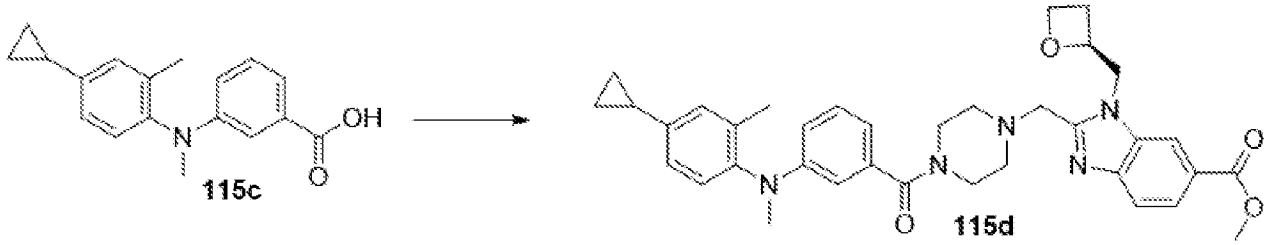
Стадия C. 3-((4-Циклопропил-2-метилфенил)(метил)амино)бензойная кислота

(115c)



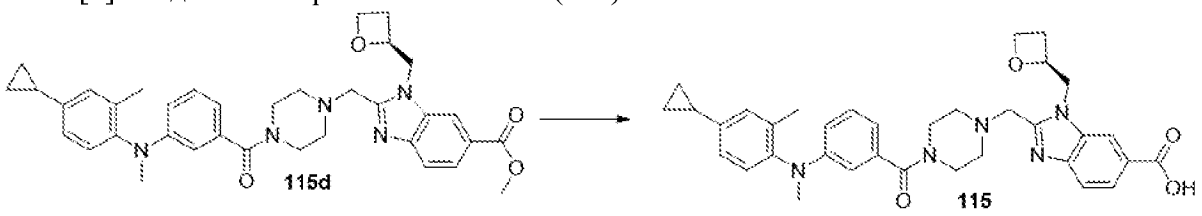
[00485] Указанный в заголовке продукт (**115c**) получали из **115b** методиками, аналогичными тем, которые были описаны в примере **46**, стадиях B и C.

Стадия D. Метил-(S)-2-((4-(3-((4-циклопропил-2-метилфенил)(метил)амино)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (115d)



[00486] Промежуточное соединение **1j** (122 мг, 0,36 ммоль) и **115c** (100 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (184 мг, 1,42 ммоль) и HATU (203 мг, 0,53 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После удаления летучих веществ неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (MeOH в ДХМ 5-10%, с 0,5% $NH_3.H_2O$ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта с примесями (**115d**) (107 мг, чистота 83%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=608,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-(3-((4-Циклопропил-2-метилфенил)(метил)амино)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота(115)

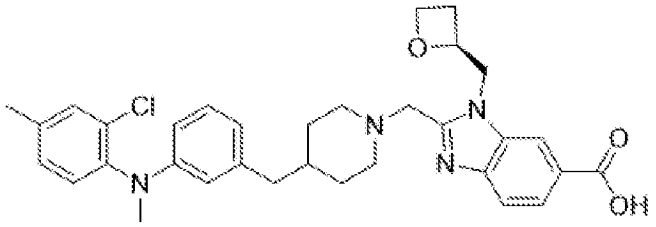


[00487] К раствору содержащего примеси **115d** (65 мг, 0,1 ммоль) в MeOH:H_2O=5:1 (2,4 мл) добавляли гидроксид натрия (39 мг, 0,97 ммоль) при 0 °C. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После концентрирования смесь разбавляли водой (5 мл), доводили до pH=4 с 0,1 N HCl и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 40-50% CH_3CN в H_2O, с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**115**) (19,2 мг) в виде

белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,46 (с, 1H), 8,12 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,17-7,26 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91-7,02 (м, 2H), 6,68 (д, J=7,34 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,31, 2,20 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,16-5,29 (м, 1H), 4,87-4,91 (м, 1 H), 4,60-4,78 (м, 2H), 4,46 (дт, J=9,11, 6,08 Гц, 1H), 4,27-4,43 (м, 2H), 3,50-3,89 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 2,74-3,01 (м, 5H), 2,52 (ддд, J=16,38, 11,62, 7,21 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,84-1,96 (м, 1H), 0,92-1,03 (м, 2 H), 0,61-0,75 (м, 2 H).m/z (ИЭР, +ный ион)=594,3 $[M+H]^+$.

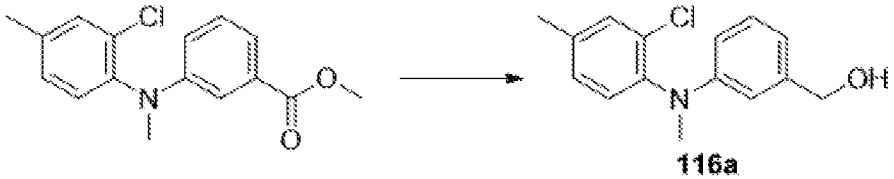
[00488] Пример **122** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **115**.

Пример 116. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (116)



116

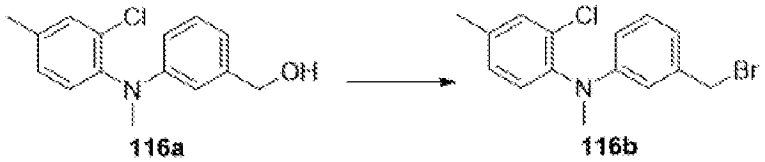
Стадия A. (3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)фенил)метанол (116a)



116a

[00489] К раствору метил-3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензоата (650 мг, 2,2 ммоль, получен по методике, аналогичной тому, как описано в примере **115**, Стадия B) в 10 мл безводного ТГФ добавляли $LiAlH_4$ (256 мг, 6,7 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 и гасили Na_2SO_4,$10H_2O$. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку ополаскивали с ДХМ (100 мл). Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**116a**) (487 мг, 85%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=262,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. N-(3-(Бромметил)фенил)-2-хлор-N,4-диметиланилин (116b)

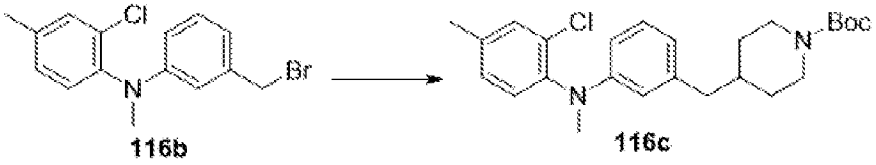


116a **116b**

[00490] К раствору **116a** (487 мг, 1,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли PBr_3 (506 мг, 1,9 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 17 °C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**116b**) (591 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на

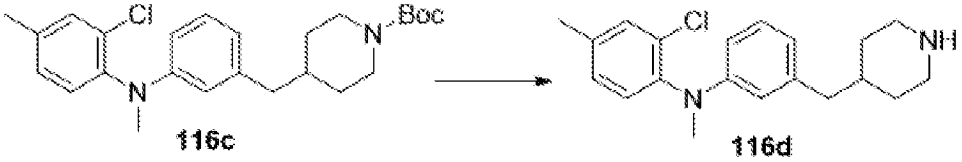
следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=324,0 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензил)пиперидин-1-карбоксилат (116c)



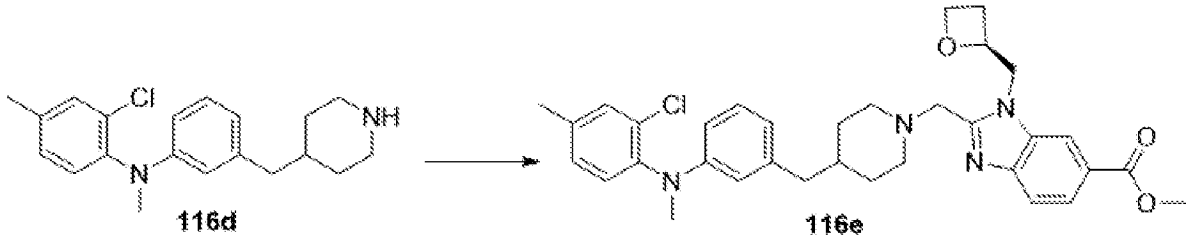
[00491] Указанный в заголовке продукт (**116c**) получали методиками аналогичными тем, которые были описаны в примере **60**, стадиях B и C.

Стадия D. 2-Хлор-N,4-диметил-N-(3-(пиперидин-4-илметил)фенил)анилин (116d)



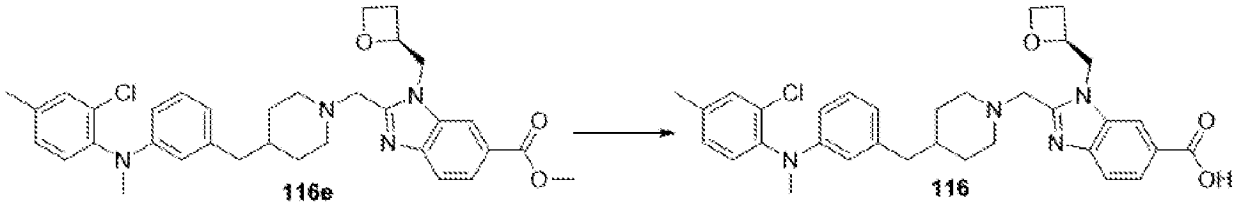
[00492] К раствору **116c** (56 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 17 °C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**116d**) (62 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=329,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(3-((2-хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (116e)



[00493] Смесь **116d** (62 мг, 0,19 ммоль) и K_2CO_3 (78 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли **1h** (56 мг, 0,19 ммоль) при 17 °C. Смесь перемешивали при 17 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**116e**) (45 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=587,3 $[M+H]^+$.

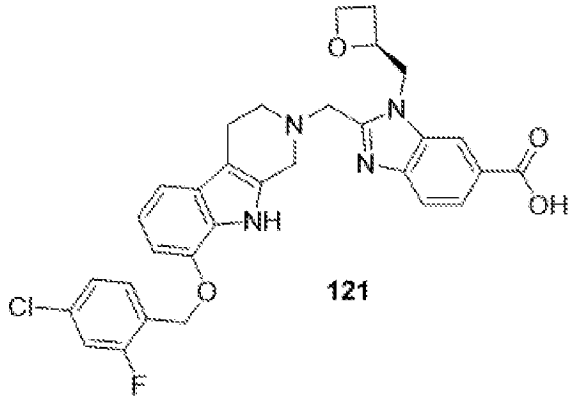
Стадия F. (S)-2-((4-(3-((2-Хлор-4-метилфенил)(метил)амино)бензил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (116)



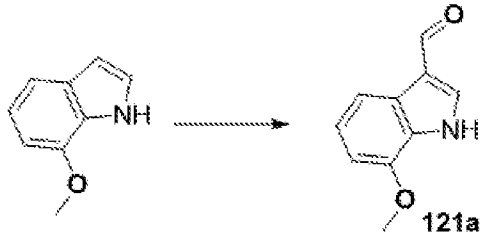
[00494] Смесь **116e** (45 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли гидроксид лития (18 мг, 0,70 ммоль) при комнатной температуре и нагревали при 30 °C в течение 2 ч. После завершения смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке продукта (**116**) (17,1 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,32 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,12-7,20 (м, 2H), 7,08 (т, J=7,83 Гц, 1H), 6,55 (д, J=7,09 Гц, 1 H), 6,43 (дд, J=8,31, 2,20 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,15-5,27 (м, 1H), 4,74-4,80 (м, 2H), 4,72 (д, J=6,85 Гц, 1H), 4,58-4,69 (м, 2H), 4,39 (дт, J=9,29, 5,87 Гц, 1H), 3,76 (шир. с, 2H), 3,12-3,27 (м, 5H), 2,72-2,87 (м, 1H), 2,43-2,57 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,62-1,98 (м, 2H), 1,42-1,60 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=573,3 $[M+H]^+$.

[00495] Пример **117** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **116**.

Пример 121. (S)-2-((8-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (121)



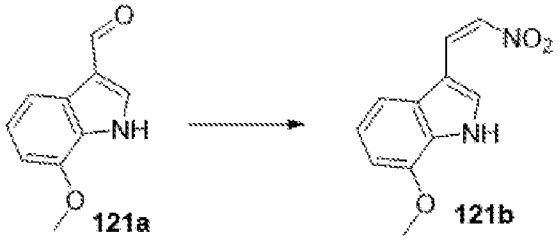
Стадия A. 7-Метокси-1H-индол-3-карбальдегид (121a)



[00496] Фосфорилхлорид (2,9 г, 19 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 7-метокси-1H-индола (2,5 г, 17 ммоль) в ДМФА (25 мл) при 0 °C. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь выливали в колотый

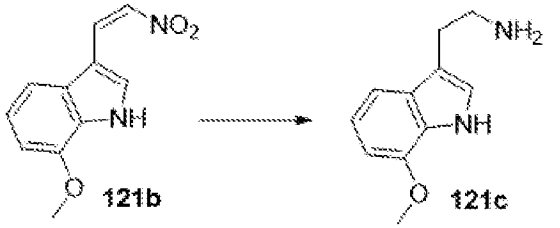
лед и нейтрализовали раствором 2 N NaOH. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 6). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1), с получением указанного в заголовке соединения (**121a**) (2,2 г, 70%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=176,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. (Z)-7-Метокси-3-(2-нитровинил)-1H-индол (121b)



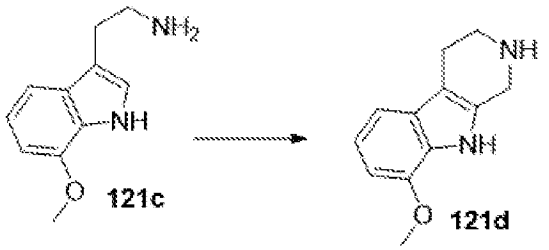
[00497] К смеси **121a** (2,2 г, 0,013 моль) в нитрометане (23 г, 0,38 моль) добавляли ацетат аммония (2,9 г, 0,038 моль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 90 мин в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1), с получением указанного в заголовке соединения (**121b**) (2,5 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=219,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-(7-Метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-амин (121c)



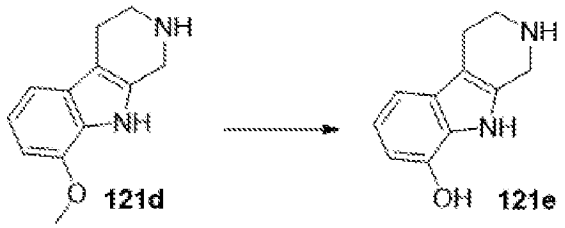
[00498] К смеси **121b** (3,0 г, 14 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли $LiAlH_4$ (3,3 г, 82 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 1 ч,, а затем оставляли перемешиваться при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) с последующим добавлением 15% раствора NaOH. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Органический слой промывали H_2O (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**121c**) (2,6 г, 89%) в виде черного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=191,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 8-Метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (121d)



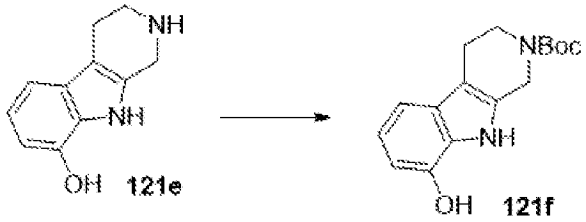
[00499] К раствору **121c** (2,0 г, 11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCHO (975 мг, 13 ммоль, 40% в воде) и HOAc (20 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь доводили до pH=8 с помощью 2 N NaOH, и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**121d**) (2,0 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=203,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. 2,3,4,9-Тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-8-ол (121e)



[00500] В колбу загружали **121d** (2,0 г, 9,9 ммоль) и добавляли 40% HBr в H_2O (5 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (100% H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (**121e**) (1,0 г, 46%) в виде черного твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=189,1 $[M+H]^+$.

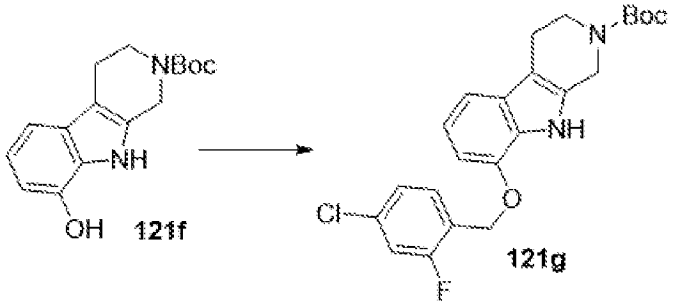
Стадия F. *трет*-бутил-8-гидрокси-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилат (121f)



[00501] К раствору **121e** (400 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ/H_2O (30 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (232 мг, 1,1 ммоль) и $NaHCO_3$ (179 мг, 2,1 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной

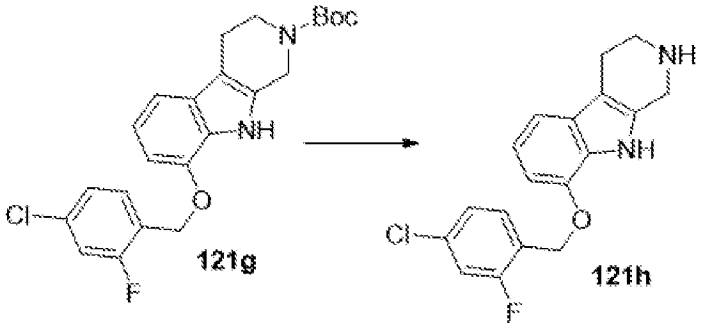
хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**121f**) (90 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=289,1 $[M+H]^+$.

Стадия G. *трет*-бутил-8-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилат (121g)



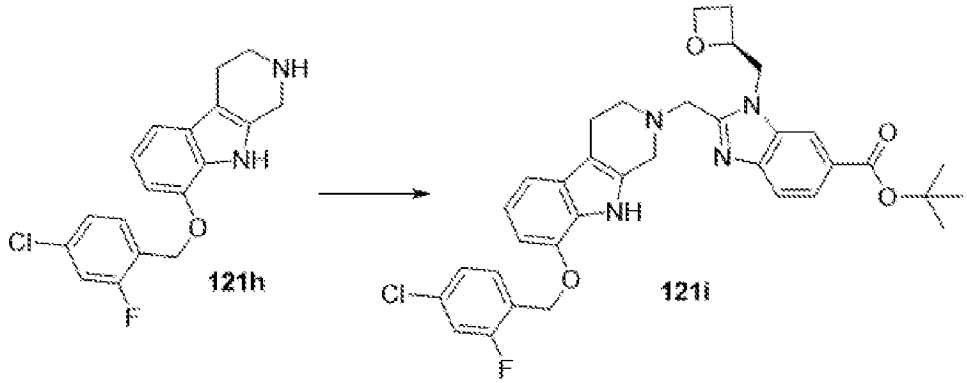
[00502] К раствору **121f** (50 мг, 0,17 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (43 мг, 0,19 ммоль) в ацетоне (8 мл) добавляли K_2CO_3 (24 мг, 0,17 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем нагревали при 30 °C в течение 48 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**121g**) (35 мг, 44%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=431,0 $[M+H]^+$.

Стадия H. 8-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (121h)



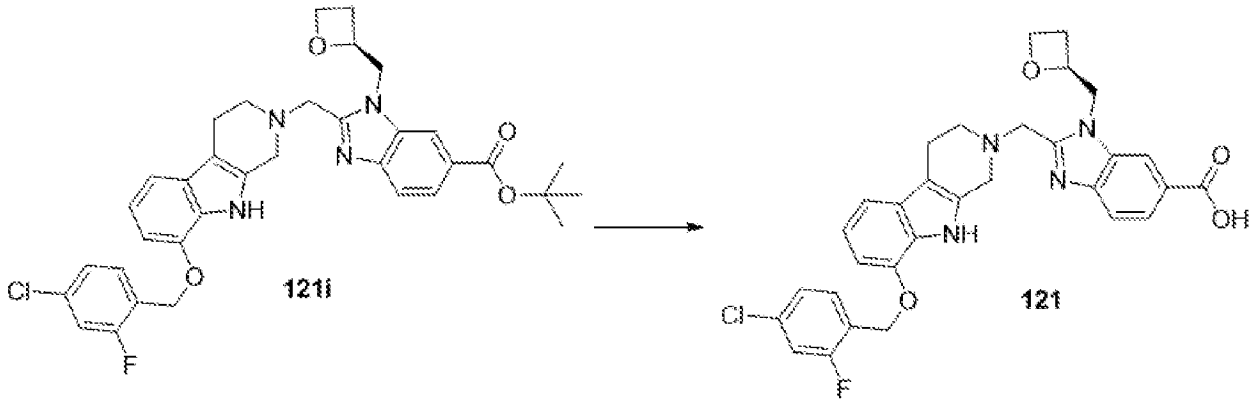
[00503] К раствору **121g** (35 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**121h**) (20 мг, 71%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=331,1 $[M+H]^+$.

Стадия I. *трет*-бутил-(S)-2-((8-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (121i)



[00504] К раствору **121h** (30 мг, 0,091 ммоль) и *трет*-бутил-2-(хлорметил)-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1,3-бензодиазол-5-карбоксилата (34 мг, 0,10 ммоль, полученного как описано для **1h**), в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (25 мг, 0,18 ммоль) и KI (15 мг, 0,091 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (**121i**) (15 мг, 24%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=631,2 $[M+H]^+$.

Стадия J. (S)-2-((8-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (121)

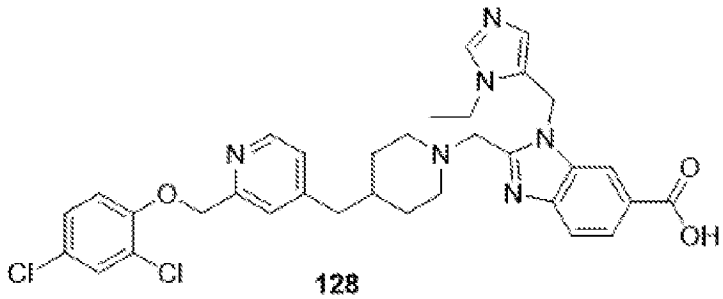


[00505] К раствору **121i** (10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (0,8 мл) при 0 °C. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного остатка, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (40% CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (**121**) (6 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (д, J=0,88 Гц, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 7,82 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,62 (т, J=8,11 Гц, 1H), 7,19-7,30 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,89 Гц, 1H), 7,00 (т, J=7,67 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,89 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,17 (кд, J=7,16, 2,19 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,73-4,81 (м, 1H), 4,62-4,69 (м, 3H), 4,56 (дд, J=16,01, 5,92 Гц, 1H), 4,27-4,33 (м, 1H),

3,81-3,89 (м, 2H), 3,17 (т, J=5,92 Гц, 2H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,39-2,51 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=575,1 $[M+H]^+$.

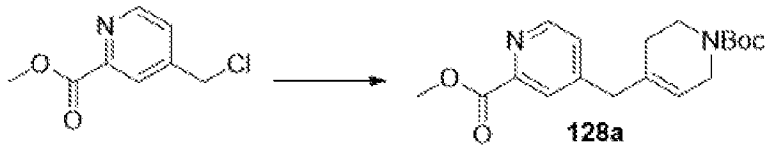
[00506] Пример **124**, **125**, **129**, **141** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **60**.

Пример 128. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (128)



128

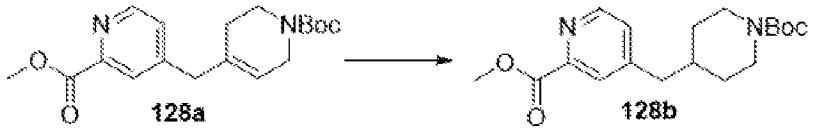
Стадия A. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метил)пиколинат (128a)



128a

[00507] К смеси метил-4-(хлорметил)пиридин-2-карбоксилата (116 мг, 0,63 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (194 мг, 0,63 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (46 мг, 0,063 ммоль) и K_3PO_4 (266 мг, 1,25 ммоль) добавляли ТГФ (6 мл) и воду (6 мл). Полученную суспензию нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3) и промывали солевым раствором. Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-100% CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**128a**) (42 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=333,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиколинат (128b)

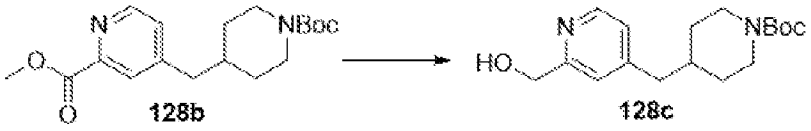


128a 128b

[00508] Раствор **128a** (42 мг, 0,12 ммоль) и 10% Pd/C (8,4 мг) в MeOH (6 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 22 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (6 мл x 3). Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке

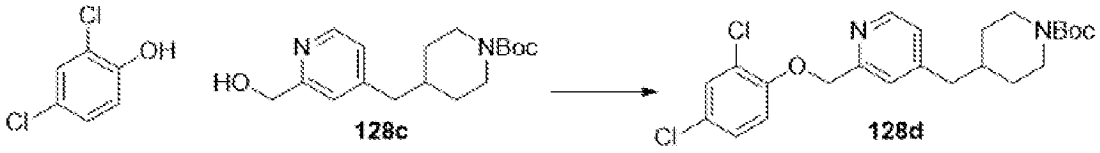
соединения (**128b**) (34 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=335,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (128c)



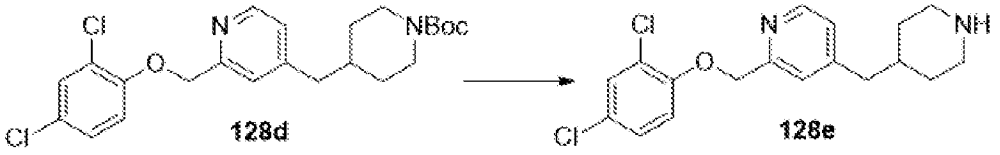
[00509] К смеси **128b** (34 мг, 0,1 ммоль), $CaCl_2$ (23 мг, 0,2 ммоль) и $NaBH_4$ (15 мг, 0,4 ммоль) добавляли ТГФ (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при 60 °C в течение ночи и охлаждали. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3) и промывали солевым раствором. Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**128c**) (7 мг, 19% за 2 стадии) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=307,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (128d)



[00510] В колбу загружали 2,4-дихлорфенол (7 мг, 0,043 ммоль), **128c** (12 мг, 0,039 ммоль) и PPh_3 (12 мг, 0,047 ммоль). Добавляли безводный ТГФ (5 мл), а реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Диэтилазодикарбоксилат (9,5 мг, 0,047 ммоль) добавляли по каплям, а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3) и промывали солевым раствором. Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**128d**) (12,6 мг) в виде бесцветного масла с некоторым количеством примесей, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=451,3 $[M+H]^+$.

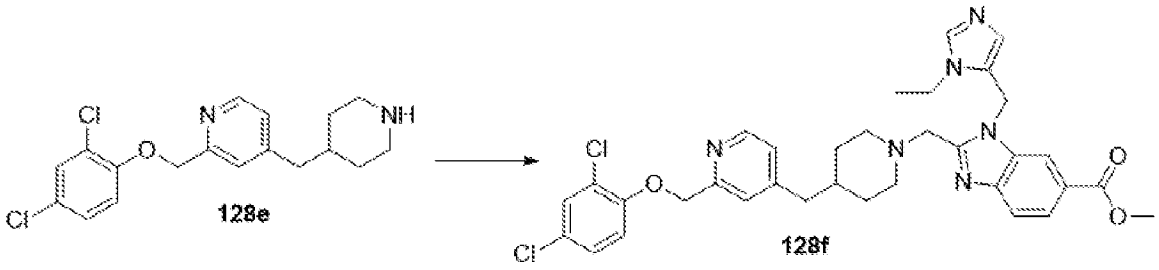
Стадия E. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илметил)пиридин (128e)



[00511] Раствор **128d** (12,6 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) обрабатывали ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения растворитель удаляли *в вакууме*, а полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной

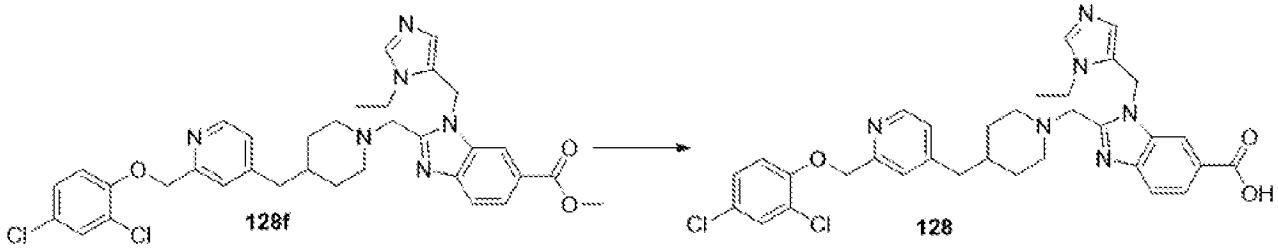
ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-100% CH_3CN в воде, с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**128e**) (5,9 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=351,3 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (128f)



[00512] Раствор **128e** (4,8 мг, 0,014 ммоль), **57f** (5,5 мг, 0,016 ммоль) и Et_3N (14 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**128f**) (14 мг) в виде белого твердого вещества с некоторым количеством примесей. m/z (ИЭР, +ный ион)=647,3 $[M+H]^+$.

Стадия G. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (128)

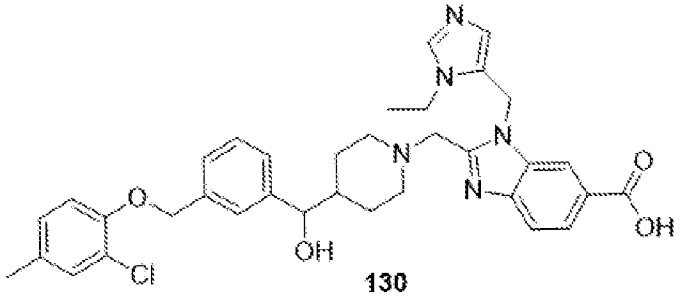


[00513] Раствор **128f** (14 мг, с примесями) в ТГФ (0,5 мл) обрабатывали 2 N NaOH (0,5 мл) и MeOH (2 капли). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**128**) (4,5 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,41 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,13 (шир. д, J=1,10 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,18 (шир. дд, J=5,14, 1,47 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,80 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,08 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 2,81 (шир. д, J=11,37 Гц, 2H), 2,57 (шир. д, J=6,97 Гц, 2H), 2,04-2,12 (м, 2H), 1,57-1,64 (м, 1H), 1,51 (шир. д, J=12,47 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,34 Гц, 3H), 1,02-1,09 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=633,2 $[M+H]^+$.

[00514] Примеры соединений **137**, **139, 148**, **149**, **151**, **158**, **159**, **165**, **166**, **165**, **166**,

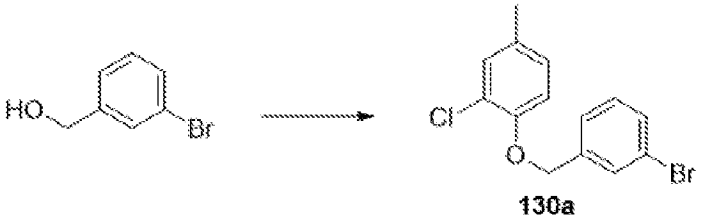
187 и **188** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **128**.

Пример 130. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (130)



130

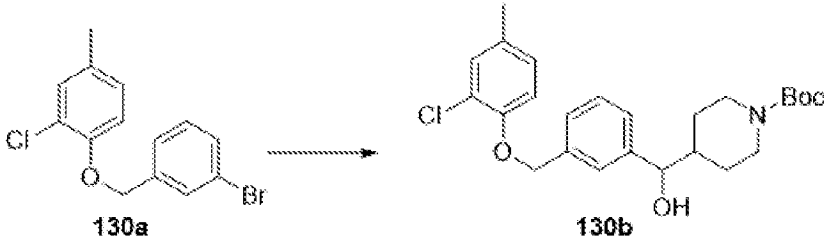
Стадия A. 1-[(3-Бромфенил)метокси]-2-хлор-4-метилбензол (130a)



130a

[00515] К смеси (3-бромфенил)метанола (3,0 г, 0,016 моль), 2-хлор-4-метилфенола (2,7 г, 0,019 моль) и PPh_3 (4,6 г, 0,018 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли DEAD (3,1 г, 0,018 моль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 8 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**130a**) (4,5 г, 86%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,67 (с, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,09 (д, J=0,9 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

Стадия B. *трет*-бутил-4-((3-((2-хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (130b)

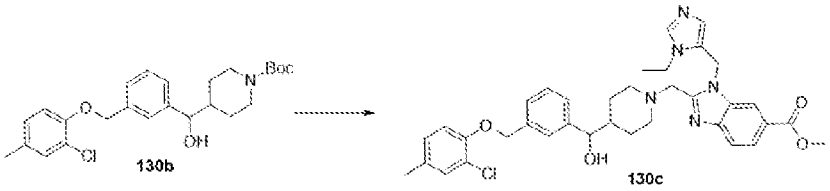


130a **130b**

[00516] К смеси **130a** (3,0 г, 9,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли nBuLi (2,6 М в гексанах) (5 мл, 13 ммоль) при -65 °C. Через 30 мин *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 9,6 ммоль) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали при -65 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили NH_4Cl (40 мл), и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

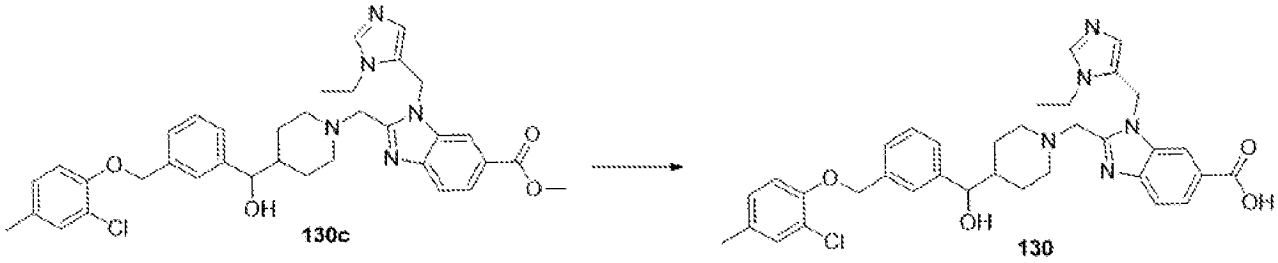
концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**130b**) (3,6 г, 75%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=468,2 $[M+Na]^+$.

Стадия C. Метил-2-((4-((3-((2-хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (130c)



[00517] К раствору **130b** (13 мг, 0,03 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0,3 мл) добавляли ТФУ (0,12 мл) при комнатной температуре. Через 1 ч смесь концентрировали и насыщ. Добавляли $NaHCO_3$ (0,5 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного амина (13 мг). К этому добавляли амин (13 мг) в дихлорэтане (0,3 мл) **57f** (12 мг, 0,036 ммоль) и DIPEA (0,01 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 60 °C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**130c**) (16 мг, с примесями) в виде бесцветной пленки. m/z (ИЭР, +ный ион)=642,3 $[M+H]^+$.

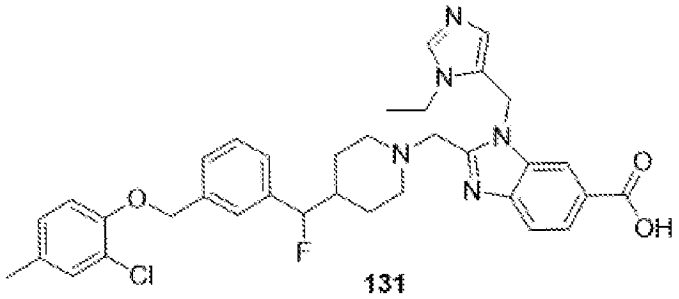
Стадия D. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (130)



[00518] **130c** (16 мг, с примесями) растворяли в смеси растворителей ТГФ и H_2O (2:1, 0,25 мл) при комнатной температуре. Добавляли LiOH (2,1 мг, 0,05 ммоль). Через 16 ч перемешивания реакционную смесь подкисляли с помощью 1 N HCl до pH=7 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-70% CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке продукта (**130**) в виде белого твердого вещества (12,5 мг, 58% за 2 стадии, рацемическая смесь). ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,92 (с, 1H), 8,22 (д, J=0,92 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,54, 1,53 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,30 (шир. д, J=6,41 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,53 Гц, 1H),

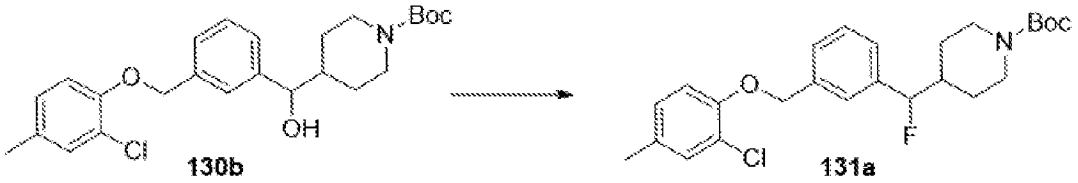
6,96-7,04 (м, 3H), 5,80 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,57 (шир. с, 2H), 4,47 (шир. д, J=6,71 Гц, 1H), 4,29 (к, J=7,22 Гц, 2H), 3,56-3,75 (м, 2H), 2,86-3,02 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,02-2,11 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 1,55-1,62 (м, 3H), 1,52 (т, J=7,32 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=628,3 $[M+H]^+$.

Пример 131. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (131)



131

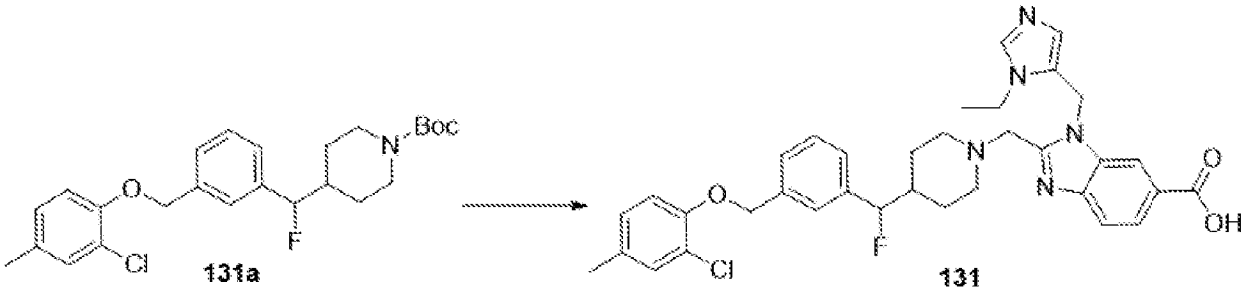
Стадия A. *трет*-бутил-4-((3-((2-хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (131a)



130b 131a

[00519] К раствору **130b** (53 мг, 0,12 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (1,2 мл) добавляли Deoxo-Fluor (70 мг, 0,14 ммоль, 45% в ТГФ) при 0 °C. Через 0,5 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), а органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**131a**) (19 мг, 35%) в виде бесцветной пленки. m/z (ИЭР, +ный ион)=470,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (131)

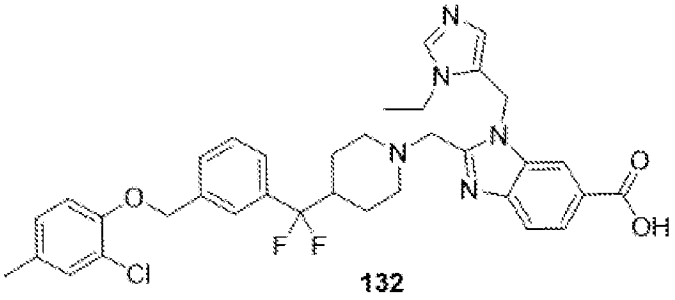


131a 131

[00520] Указанный в заголовке продукт (**131**) синтезировали аналогично методикам из **131a** как описано в примере **130**, стадии C и D, в виде рацемической смеси. ^{1}H ЯМР

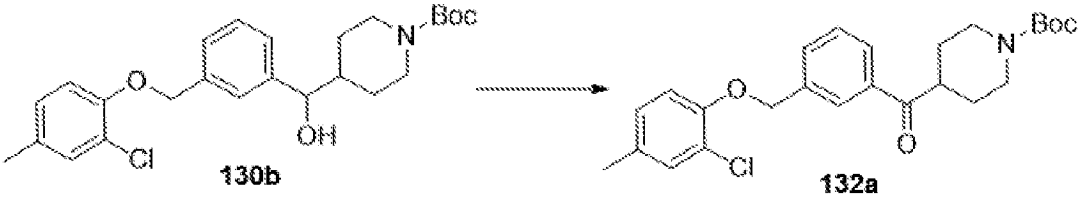
(600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,04 (д, J=1,10 Гц, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 8,06 (дд, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,80-7,90 (м, 1H), 7,35-7,51 (м, 3H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,19 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,92-7,08 (м, 3H), 5,79-5,90 (м, 2H), 5,37 (дд, J=46,8, 6,24 Гц, 1H), 5,13-5,17 (м, 2H), 4,59-4,69 (м, 2 H) 4,33 (к, J=7,34 Гц, 2H) 3,65-3,85 (м, 2 H), 3,06 (шир. с, 2H), 2,12-2,25 (м, 4H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,67-1,76 (м, 3H), 1,56 (т, J=7,3 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=630,3 $[M+H]^+$.

Пример 132. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)дифторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (132)



132

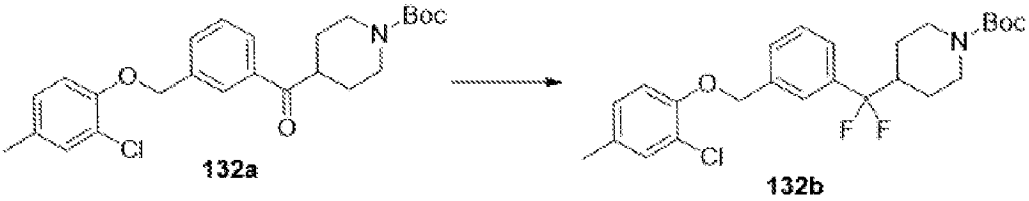
Стадия A. *трет*-бутил-4-(3-((2-хлор-4-метилфенокси)метил)бензоил)пиперидин-1-карбоксилат (132a)



130b **132a**

[00521] К раствору **130b** (2,0 г, 4,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (3,8 г, 8,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали при 30 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили водн. $NaHCO_3$ (40 мл), и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (**132a**) (1,2 г, 58%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=466,2 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((3-((2-хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (132b)

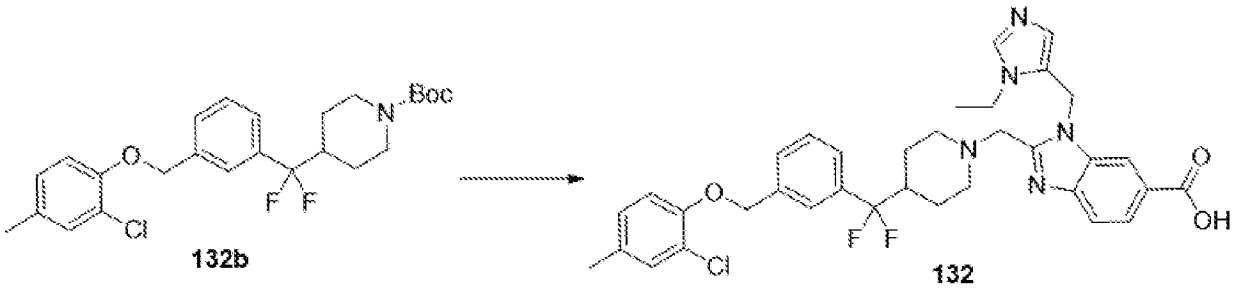


132a **132b**

[00522] Deoxo-Fluor (112 мг, 0,50 ммоль, 45% в ТГФ) добавляли к **132a** (150 мг, 0,34 ммоль) и нагревали до 80 °C. Через 40 ч реакционную смесь концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное

элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**132b**) (34 мг, 21%) в виде бесцветной пленки. m/z (ИЭР, +ный ион)=466,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-((4-((3-((2-Хлор-4-метилфенокси)метил)фенил)дифторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (132)

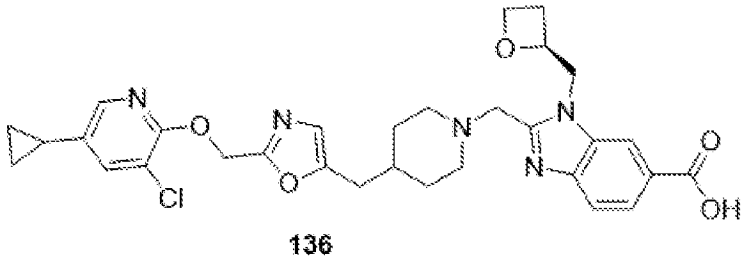


[00523] Указанный в заголовке продукт (**132**) синтезировали аналогично методикам из **132b** как описано в примере **130**, стадиях C и D.

[00524] ^{1}H ЯМР (600 МГц, MeOD) δ м. д. 9,01 (д, J=1,10 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,10 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,80, 1,47 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,70 Гц, 1H), 7,42 (шир. д, J=7,70 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,47 Гц, 1H), 6,99-7,07 (м, 3H), 5,82 (д, J=0,73 Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,46 (шир. с, 2H), 4,32 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,48-3,58 (м, 2H), 2,76-2,87 (м, 2H), 2,31-2,44 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,86 (шир. д, J=13,20 Гц, 2H), 1,51-1,64 (м, 5H). m/z (ИЭР, +ный ион)=648,3 $[M+H]^+$.

[00525] Пример **161** получали по методикам, аналогичным описанным в примере **132**.

Пример 136. (S)-2-((4-((2-(((3-Хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (136)



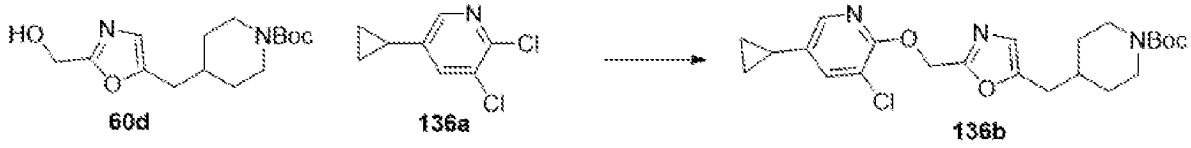
Стадия A. 2,3-Дихлор-5-циклопропилпиридин (136a)



[00526] Смесь 5-бром-2,3-дихлорпиридина (2,2 г, 10,0 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1,0 г, 12,0 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (112 мг, 0,5 ммоль), три(о-толил)фосфина (304 мг, 1,0 ммоль) и K_2CO_3 (4,1 г, 30,0 ммоль) в 20 мл толуола и 5 мл H_2O перемешивали при 80 °C в течение 4 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой

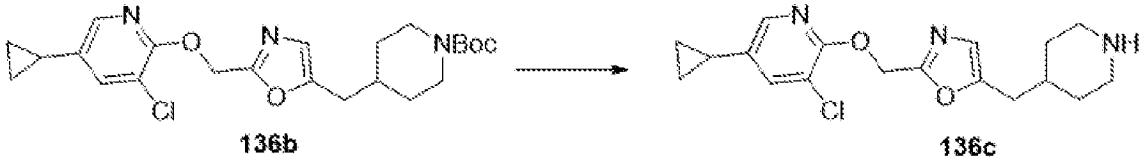
сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**136a**) (1,7 г, 91%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=188,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (136b)



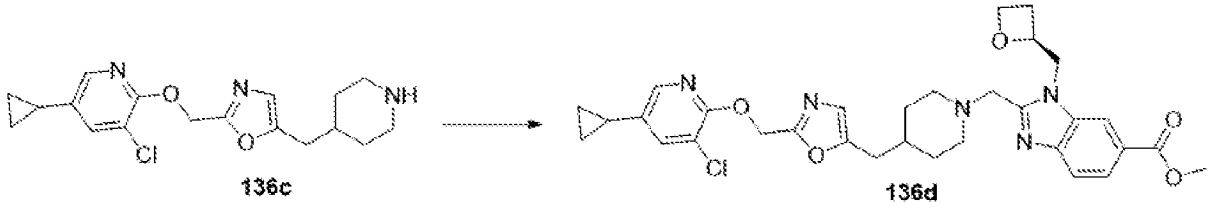
[00527] Смесь **136a** (260 мг, 1,4 ммоль), **60d** (411 мг, 1,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,4 г, 4,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**136b**) (340 мг, 54%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=448,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-(((3-Хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(пиперидин-4-илметил)оксазол (136c)



[00528] К смеси **136b** (100 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2,6-лутидин (523 мг, 4,4 ммоль) и TMSOTf (488 мг, 2,2 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**136c**) (230 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=348,2 $[M+H]^+$.

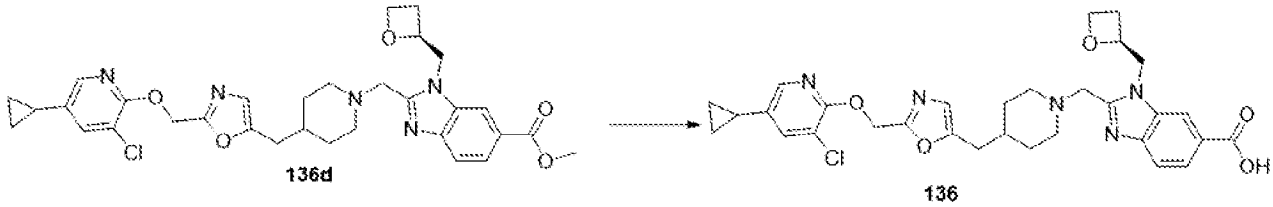
Стадия D. Метил-(S)-2-((4-((2-(((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (136d)



[00529] К перемешиваемому раствору **136c** (230 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (93 мг,

0,66 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли **1h** (65 мг, 0,22 ммоль) при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% MeOH в ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (**136d**) (78 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=606,3 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-((2-(((3-Хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (136)



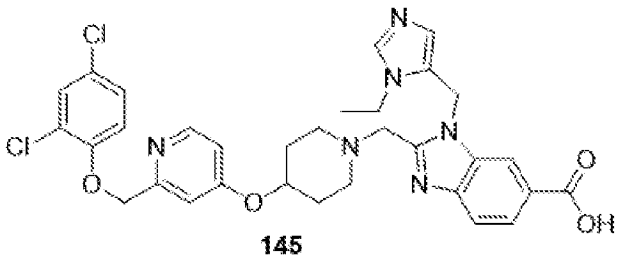
[00530] К смеси **136d** (78 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли гидроксид лития (24 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 17 °С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали, а неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN в H_2O, с 0,1%ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке продукта (**136**) (26,0 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,96 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,14-5,25 (м, 1H), 4,80 (д, J=3,42 Гц, 2H), 4,71-4,78 (м, 1 H), 4,56-4,71 (м, 2H), 4,40 (дт, J=9,23, 5,78 Гц, 1H), 3,78 (шир. с, 2H), 3,15-3,32 (м, 2H), 2,68-2,86 (м, 3H), 2,42-2,55 (м, 1H), 1,90-2,12 (м, 3H), 1,86 (тт, J=8,47, 5,10 Гц, 1H), 1,51-1,70 (м, 2H), 0,89-1,01 (м, 2H), 0,55-0,70 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=592,3 $[M+H]^+$.

[00531] Пример **144** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **136**.

[00532] Пример **138** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **60**.

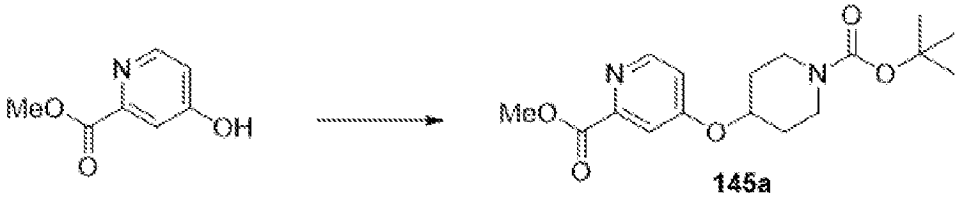
[00533] Пример **142** и Пример **143** синтезировали из 4-иодфенола и (2,4-дихлорфенил)метанола как описано в примере **114**, стадии F с последующим получением методиками, аналогичными тому, как указано в примере **90**, стадиях C-E и Примере **134**, стадиях A-B.

Пример 145. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (145)



145

Стадия A. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиколинат (145a)



145a

[00534] К перемешиваемому раствору метил-4-гидроксипиколината (400 мг, 2,61 ммоль), 1-Boc-4-гидроксипиперидина (526 мг, 2,61 ммоль) и трифенилфосфина (856 мг, 3,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (660 мг, 3,27 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C в течение 23 ч. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, от 10% до 60% ацетона в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**145a**) (454 мг, 52%) в виде желтой смолы. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,4 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (145b)

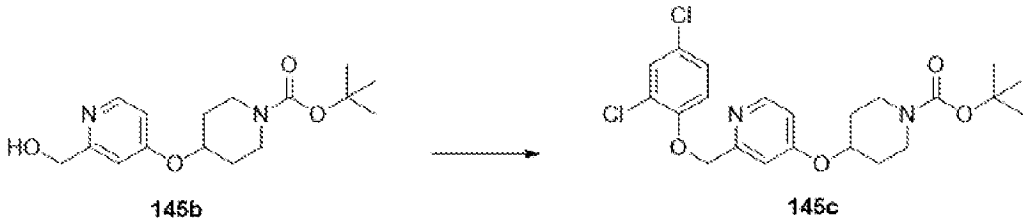


145a 145b

[00535] К перемешиваемому раствору **145a** (420 мг, 1,25 ммоль) в EtOH (6,2 мл) добавляли $CaCl_2$ (416 мг, 3,75 ммоль) при 0°C с последующим добавлением $NaBH_4$ (134 мг, 3,75 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. Охлаждали до 0 °C, а реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**145b**) (313 мг, 81%) в виде бесцветной смолы. m/z (ИЭР, +ный ион)=309,5 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-

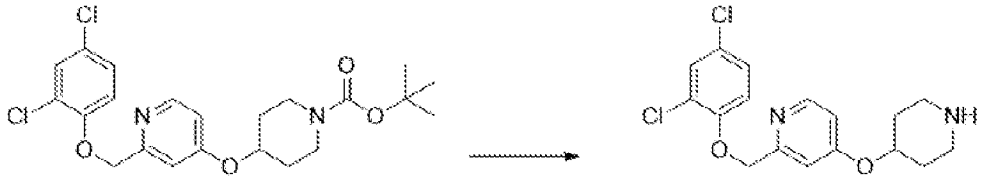
ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (145c)



145b 145c

[00536] К перемешиваемому раствору **145b** (50,0 мг, 0,162 ммоль), 2,4-дихлорфенола (27,8 мг, 0,170 ммоль) и трифенилфосфина (63,8 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (49,2 мг, 0,243 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 20-40% ацетона в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**145c**) (62,2 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=453,3 $[M+H]^+$.

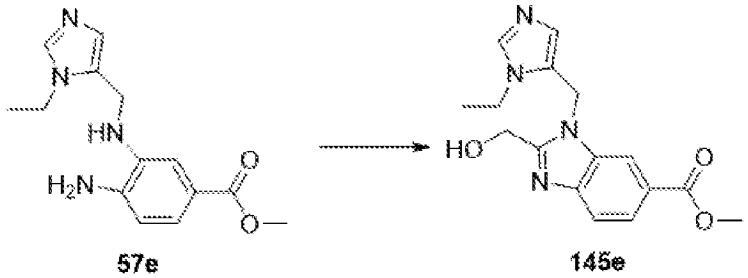
Стадия D. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин (145d)



145c 145d

[00537] Раствор **145c** (60 мг, 0,132 ммоль) в ДХМ/ТФУ (2:1, 2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении а остаток разбавляли ДХМ, и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта(**145d**) (51,1 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=353,3 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (145e)

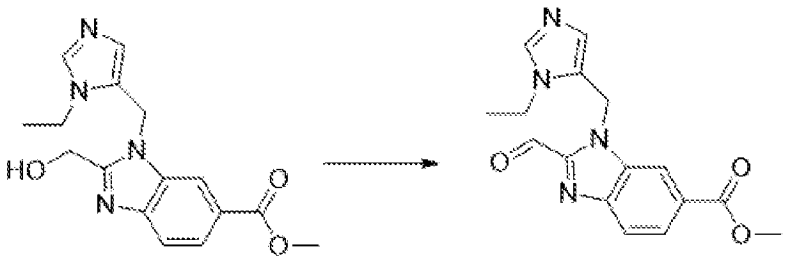


57e 145e

[00538] Смесь **57e** (150 мг, 0,547 ммоль) и гликолевой кислоты (62,4 мг, 0,82 ммоль) в 1,3,5-триметилбензоле (1,5 мл) нагревали при 140°C в течение 19 ч. Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч.

Желтый раствор декантировали с получением оранжевого остатка, который растворяли в MeOH (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-15% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**145e**) (32,4 мг, 19%) в виде белого пенообразного твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=315,1 $[M+H]^+$.

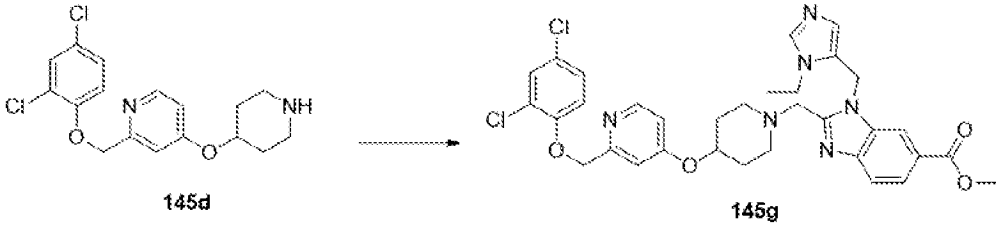
Стадия F. Метил-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-формил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (145f)



145e **145f**

[00539] К перемешиваемой суспензии **145e** (32,0 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (47,5 мг, 0,112 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при одной и той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора $Na_2S_2O_3$ (1 мл) и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (0,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта(**145f**) (40 мг) в виде белого пенообразного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=313,2 $[M+H]^+$.

Стадия G. Метил-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (145g)

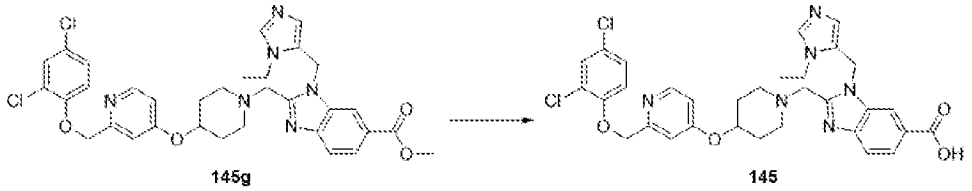


145d **145g**

[00540] К перемешиваемому раствору **145d** (10,0 мг, 0,032 ммоль) и **145f** (13,6 мг, 0,038 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) при комнатной температуре добавляли AcOH (5,8 мг, 0,096 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (10,1 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при той же температуре в течение 1 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (**145g**) (15,4 мг, 74%) в виде белого пенообразного твердого вещества с металлическим оттенком. m/z (ИЭР, +ный ион)=651,3 $[M+H]^+$.

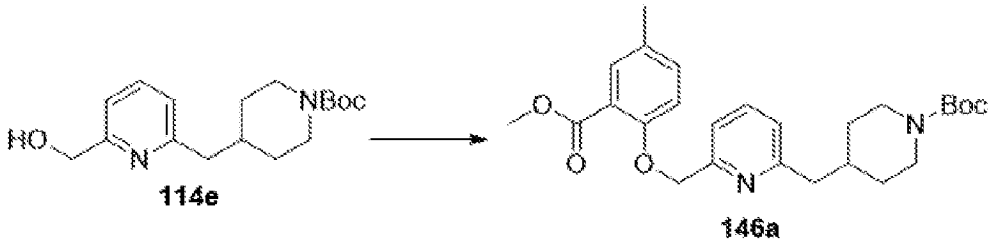
Стадия H. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (145)



[00541] К перемешиваемому раствору **145g** (12,3 мг, 0,0189 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (2:1:1, 0,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2,4 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали в течение 4 ч, затем 1 N HCl добавляли к смеси для доведения до pH=3. Раствор очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-60% CH_3CN в H_2O, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (**145**) (8 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 9,07 (д, J =1,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-7,53 (м, 2H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,93 (шир. с, 1H), 4,31-4,40 (м, 4H), 3,15-3,20 (м, 2H), 2,91-3,04 (м, 2H), 2,15-2,20 (м, 2H), 1,94 (шир. с, 2H), 1,56 (т, J=7,3 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=635,0 $[M+H]^+$.

Пример 146. (S)-2-((4-((6-((2-(Гидроксиметил)-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (146)

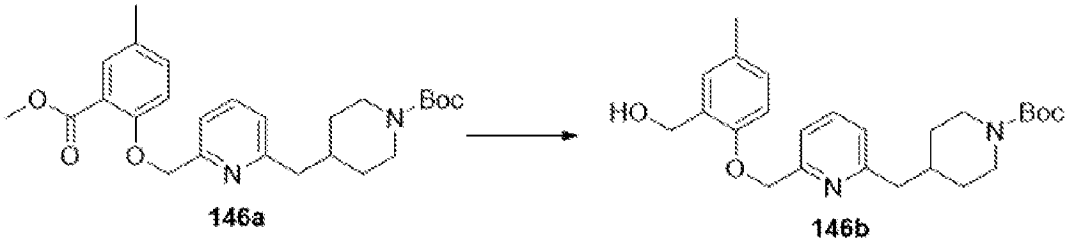
Стадия A. *трет*-бутил-4-((6-((2-(метоксикарбонил)-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (146a)



[00542] К раствору **114e** (800 мг, 2,61 ммоль), метил-2-гидрокси-5-метилбензоата (434 мг, 2,61 ммоль) и PPh_3 (1,02 г, 3,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DEAD (682 мг, 3,92 ммоль) по каплям при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Слой EtOAc сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с

получением указанного в заголовке соединения (**146a**) (260 мг, 21,8%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=455,2 $[M+H]^+$.

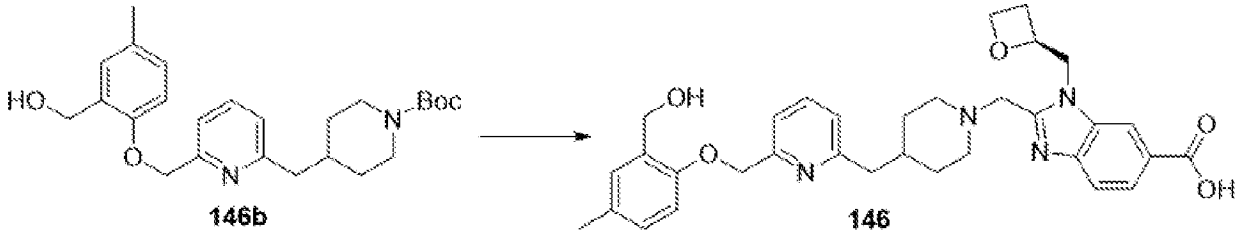
Стадия B. *трет*-бутил-4-((6-((2-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (146b)



146a 146b

[00543] К раствору **146a** (180 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $LiBH_4$ (43 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный EtOAc слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**146b**) (150 мг, 91,7%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=427,3 $[M+H]^+$.

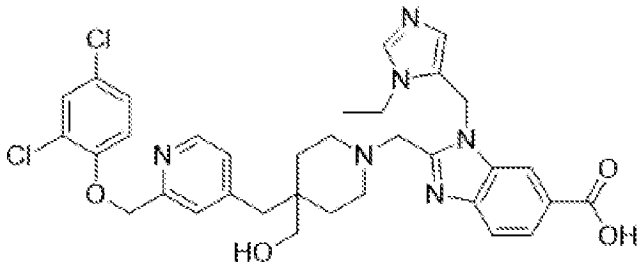
Стадия C. (S)-2-((4-((6-((2-(Гидроксиметил)-4-метилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (146)



146b 146

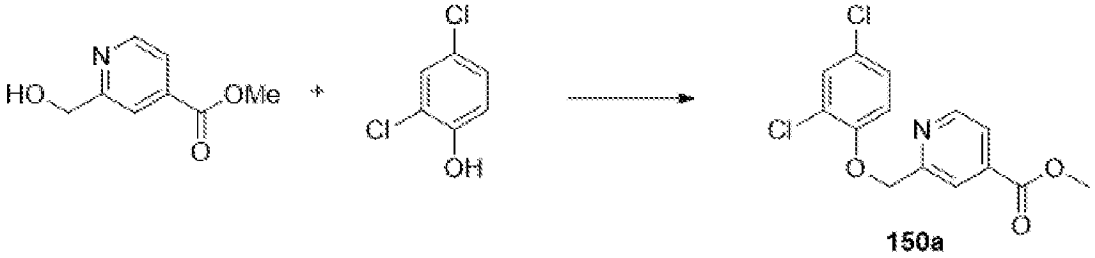
[00544] Указанное в заголовке соединение (**146**) получали из **146b** как описано в примере **114**, стадиях G-I. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,18 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,89 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,45 Гц, 1H), 7,13-7,24 (м, 2H), 6,99 (дд, J=8,55, 1,97 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,89 Гц, 1H), 5,24 (кд, J=7,09, 2,85 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,80-4,87 (м, 1 H), 4,55-4,74 (м, 4H), 4,45 (дт, J=9,10, 5,97 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,59 Гц, 1H), 3,82 (д, J=13,59 Гц, 1H), 2,91 (д, J=11,40 Гц, 1 H), 2,68-2,84 (м, 4H), 2,45-2,59 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,97-2,19 (м, 2H), 1,71-1,83 (м, 1H), 1,51-1,66 (м, 2H), 1,23-1,46 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=571,3 $[M+H]^+$.

Пример 150. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (150)



150

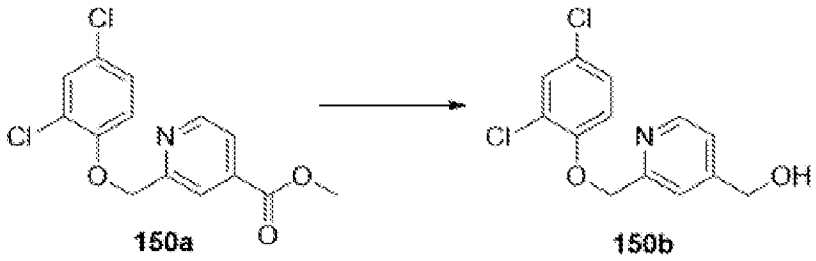
Стадия A. Метил-2-((2,4-дихлорфенокси)метил)изоникотинат (150a)



150a

[00545] К раствору метил-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилата (0,5 г, 2,99 ммоль), 2,4-дихлорфенола (0,51 г, 2,99 ммоль) и PPh_3 (1,18 г, 4,49 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли DIAD (0,88 мл, 4,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 40-70% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта (**150a**) (0,84 г, 90%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=312,1 $[M+H]^+$

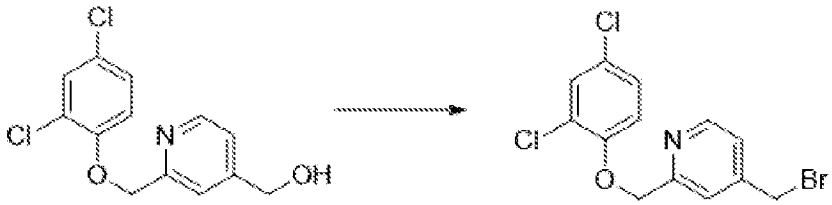
Стадия B. (2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метанол (150b)



150a **150b**

[00546] В охлажденную льдом суспензию **150a** (1,9 г, 6,09 ммоль) в EtOH (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли $CaCl_2$ (2,03 г, 18,3 ммоль) и $NaBH_4$ (0,65 г, 18,3 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщ. NH_4Cl (20 мл). Удаляли EtOH и ТГФ при пониженном давлении. Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 70-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта (**150b**) (1,02 г, 59%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=284,3 $[M+H]^+$

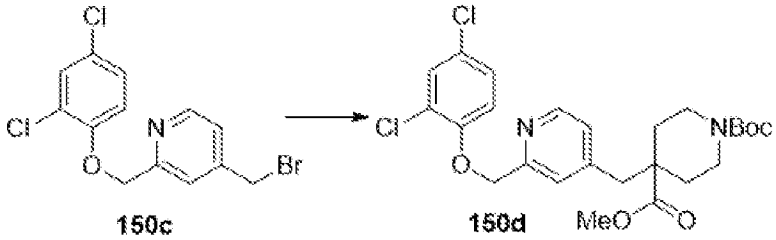
Стадия C. 4-(Бромметил)-2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин (150c)



150b 150c

[00547] PBr_3 (0,18 мл, 1,94 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору **150b** (0,5 г, 1,76 ммоль) в ТГФ (8,8 мл). Полученную белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0 °С, и добавляли ледяную воду (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (**150c**) (0,63 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=346,0 $[M+H]^+$

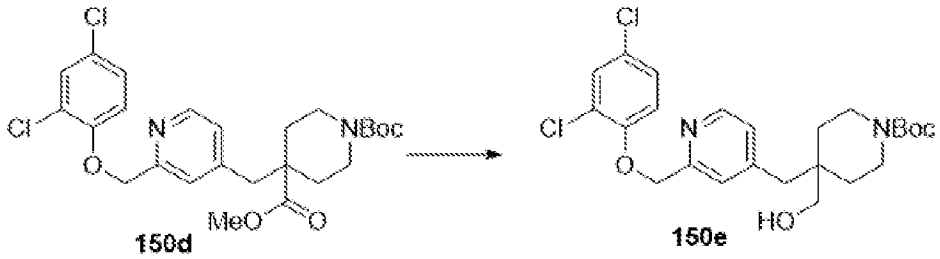
Стадия D. 1-(*трет*-Бутил) 4-метил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (150d)



150c 150d

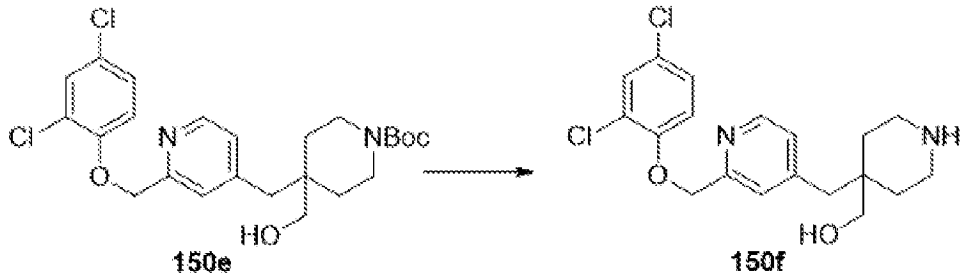
[00548] К раствору диизопропиламин (0,44 мл, 3,12 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°С по каплям добавляли *н*-бутиллития в гексанах (1,37 мл, 3,42 ммоль). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин перед тем, как снова охладили до -78 °С. Раствор 1-*трет*-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,54 г, 2,23 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин с последующим добавлением по каплям **150c** (0,52 г, 1,49 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 60-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта(**150d**) (0,47 г, 62%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=509,3 $[M+H]^+$

Стадия E. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (150e)



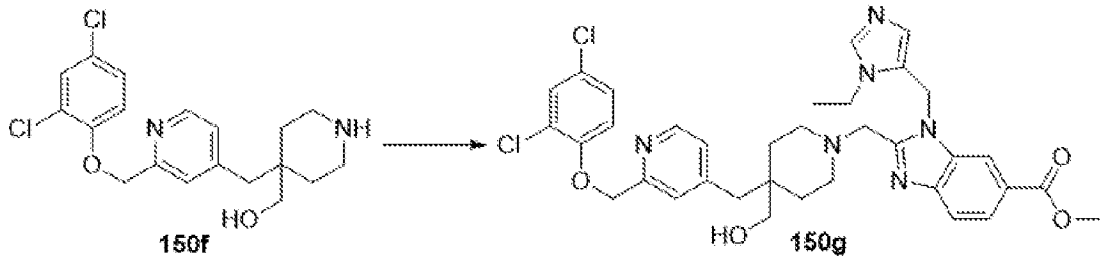
[00549] Раствор литийалюминийгидрида в ТГФ (0,77 мл, 1,85 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору **150d** (0,47 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (4,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и гасили водой (5 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 80-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта (**150e**) (0,26 г, 59%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=481,3 $[M+H]^+$

Стадия F. (4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метанол (150f)



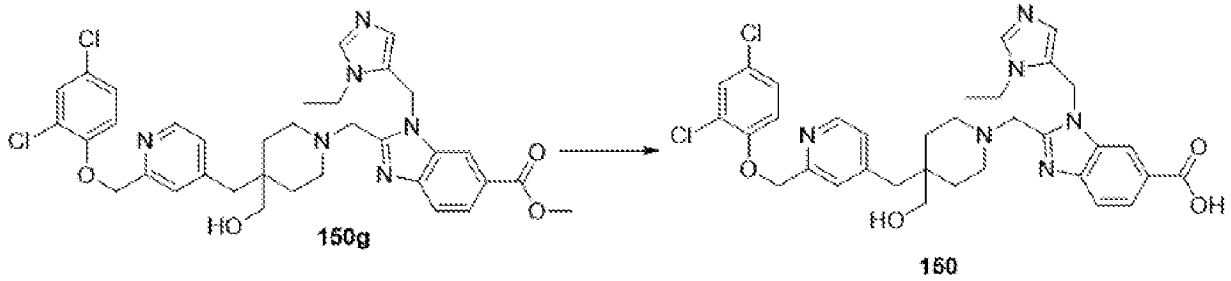
[00550] Раствор **150e** (15 мг, 0,031 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли EtOAc (3 мл). Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**150f**) (12 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=381,1 $[M+H]^+$

Стадия G. Метил-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (150g)



[00551] Раствор **150f** (11,5 мг, 0,03 ммоль), **57f** (16,7 мг, 0,045 ммоль) и DIPEA (0,026 мл, 0,15 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (3 мл x 2), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**150g**) (6,4 мг, 31%) в виде бледно-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=677,2 $[M+H]^+$.

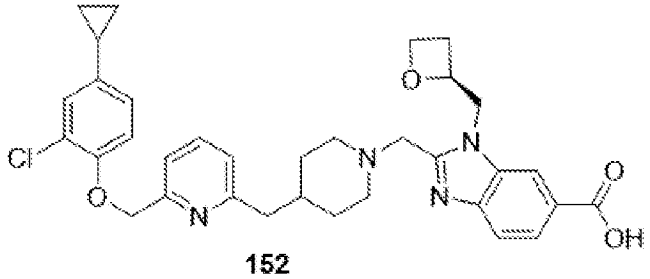
Стадия H. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (150)



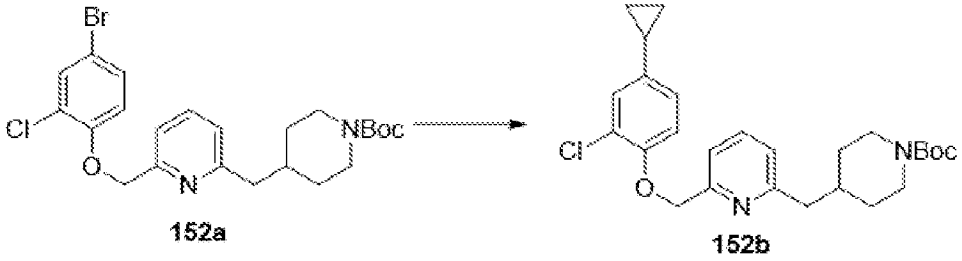
[00552] Раствор **150g** (6,4 мг, 0,009 ммоль) и LiOH (1,2 мг, 0,028 ммоль) в ТГФ:MeOH:H_2O=2:1:1 (0,4 мл) перемешивали при 30 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли водой до 1 мл и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-100% CH_3CN в H_2O, с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**150**) (3,1 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,39-2,46 (м, 2H), 1,19-1,34 (м, 7H). m/z (ИЭР, +ный ион)=663,3 $[M+H]^+$.

[00553] Примеры **168**, **169** и **170** синтезировали из **145d** методиками аналогичными тому, как описано в примере **150**, стадиях G и H. Пример **171**, **174**, **182**, **183** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **168**.

Пример 152. (S)-2-((4-((6-((2-Хлор-4-циклопропилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (152)

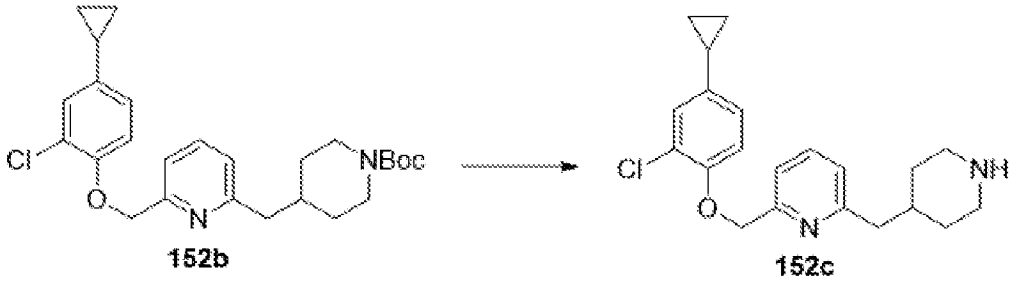


Стадия A. *трет*-бутил-4-((6-((2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (152b)



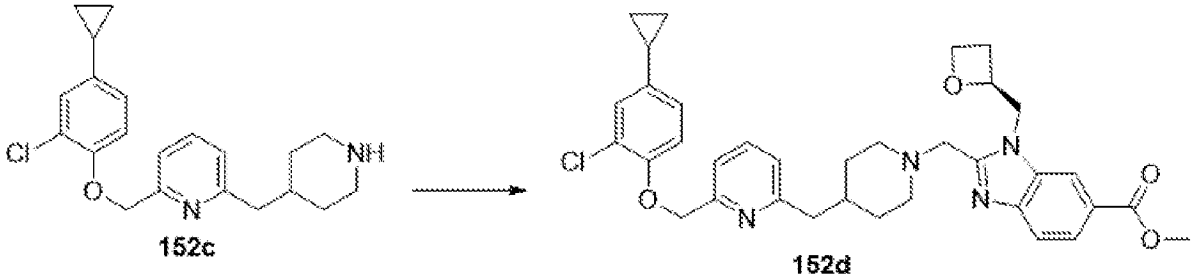
[00554] Смесь **152a** (800 мг, 1,6 ммоль, получали методиками аналогичными тому, как описано в синтезе **114f**), циклопропилбороновой кислоты (690 мг, 8 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (130 мг, 0,1 ммоль) в толуоле (26 мл) дегазировали азотом и перемешивали при 10 °C. Добавляли раствор Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,2 ммоль) в H_2O (4 мл), а полученную смесь нагревали при 100 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H_2O (15 мл) и солевым раствором (15 мл). Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:4) с получением указанного в заголовке продукта (**152b**) (0,52 г, 62,5%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=457,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-((2-Хлор-4-циклопропилфенокси)метил)-6-(пиперидин-4-илметил)пиридин (152c)



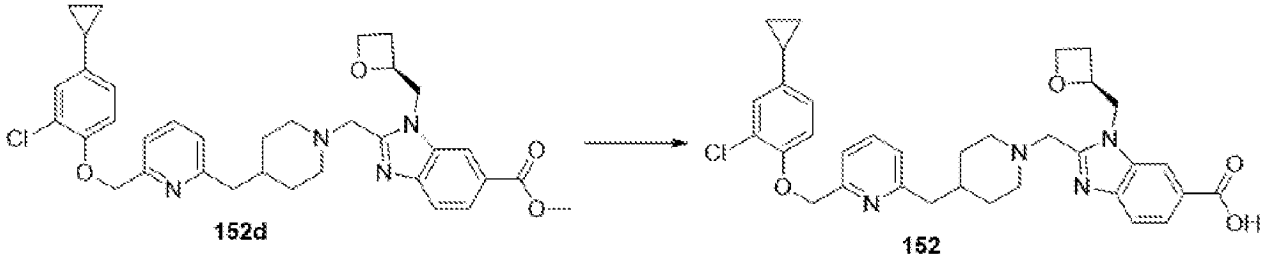
[00555] Смесь **152b** (40 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, а затем разбавляли ДХМ (15 мл), промывали водн. $NaHCO_3$ (8 мл x 2), H_2O (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**152c**) (25 мг, 72%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=357,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. Метил-(S)-2-((4-((6-((2-хлор-4-циклопропилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (152d)



[00556] К смеси **152c** (50 мг, 0,14 ммоль), **1h** (41 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (58 мг, 0,42 мг) и иодид калия (12 мг, 0,7 ммоль) при 0 °C. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (65% CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**152d**) (60 мг, 62,7%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=615,3 $[M+H]^+$.

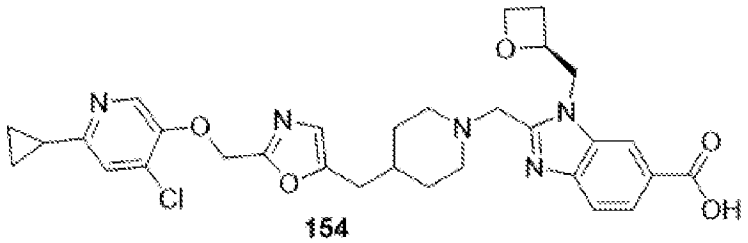
Стадия D. (S)-2-((4-((6-((2-Хлор-4-циклопропилфенокси)метил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (152)



[00557] К раствору **152d** (30 мг, 0,05 ммоль) в MeOH/H_2O=10:1 (5 мл) добавляли гидроксид лития (23 мг, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при 30 °C. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. (65% CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (**152**) (15 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (д, J=0,91 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,55, 1,51 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,75 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,56 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,66 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,06 Гц, 1H), 6,96 (дт, J=8,50, 5,25 Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,60-4,80 (м, 6H), 4,39 (дт, J=9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,69-3,84 (м, 2H), 3,19-3,25 (м, 2H), 2,85 (д, J=7,04 Гц, 2H), 2,73-2,82 (м, 1H), 2,42-2,52 (м, 1H), 2,17 (шир. с, 1H), 1,88-1,98 (м, 2H), 1,82 (тд, J=8,41, 4,20 Гц, 1H), 1,54-1,72 (м, 2H), 0,90 (ддд, J=8,41, 6,29, 4,38 Гц, 2H), 0,58 (дт, J=6,39, 4,51 Гц, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=601,2 $[M+H]^+$.

[00558] Пример **153** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **152**.

Пример 154. (S)-2-((4-((2-(((4-Хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (154)



154

Стадия A. 2-Бром-5-метоксипиридин 1-оксид (154a)

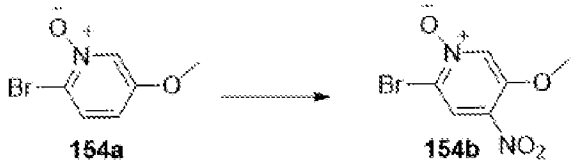


154a

[00559] К раствору 2-бром-5-метоксипиридина (15 г, 79,8 ммоль) в DCE (200 мл) добавляли *м*-ХПБК (20,6 г, 119,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и промывали насыщ. Na_2CO_3 (200 мл x 3). DCE слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**154a**) (15,8 г, 96,9%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=206,0 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-Бром-5-метокси-4-нитропиридин-1-оксид (154b)

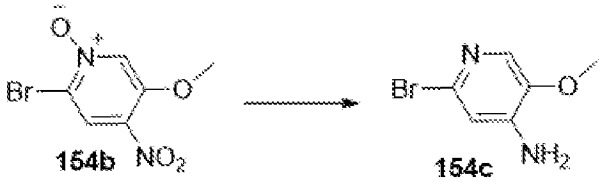
[00560]



154a 154b

[00561] В колбу загружали серную кислоту (40 мл) и добавляли **154a** (8 г, 39,2 ммоль) с последующим добавлением по каплям азотной кислоты (4,8 мл, 108 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до 60 °C, а к остатку добавляли азотную кислоту (19,2 мл, 432 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали и выливали в смесь лед/вода (800 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc (50 мл) и сушили в печи с получением указанного в заголовке соединения (**154b**) (5,0 г, 49%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=248,9 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-Бром-5-метоксипиридин-4-амин (154c)

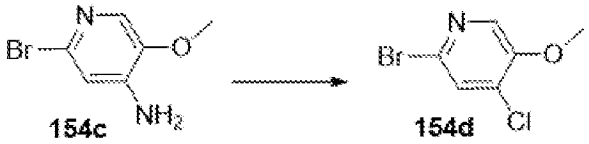


154b 154c

[00562] К раствору **154b** (4,5 г, 18,07 ммоль) и порошка железа (10,1 г, 180,72 ммоль) в 75% EtOH/H2O (60 мл) добавляли NH_4Cl (9,7, 180,72 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, а остаток промывали EtOH (50 мл x 3). Объединенный фильтрат концентрировали и повторно

растворяли в EtOAc (100 мл). Слой EtOAc промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**154c**) (2,9 г, 75,3%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=205,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-Бром-4-хлор-5-метоксипиридин (154d)



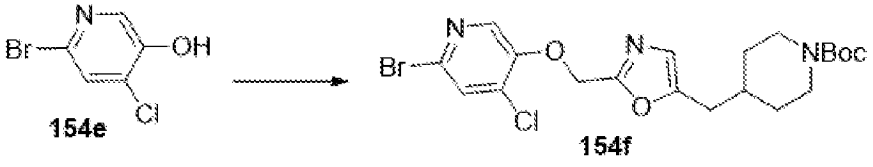
[00563] К раствору **154c** (3,3 г, 16,3 ммоль) и 37% HCl (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрит натрия (1,2 г, 17,1 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли по каплям раствор хлорида меди(I) (1,96 г, 19,51 ммоль) в 37% HCl (60 мл) при той же температуре. Температуру полученной смеси повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), и выпал твердый осадок. Твердый осадок собрали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и повторно растворили в EtOAc (100 мл). EtOAc слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл x 2), солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**154d**) (1,9 г, 52,3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).

Стадия E. 6-Бром-4-хлорпиридин-3-ол (154e)



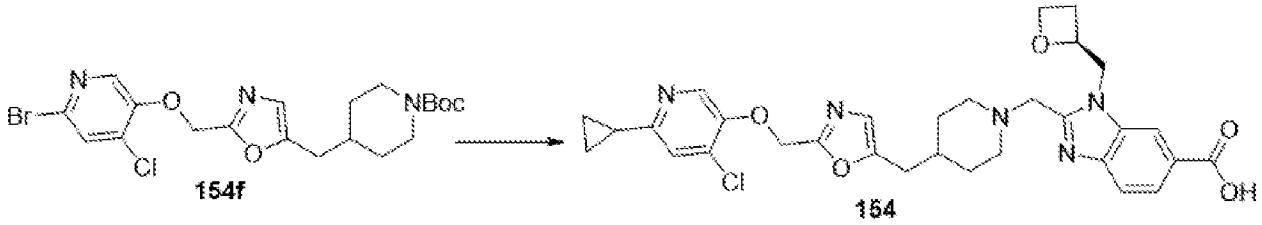
[00564] К раствору **154d** (550 мг, 2,47 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли BBr_3 (1,25 г, 4,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, охлаждали, промывали насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**154e**) (350 мг, 67,8%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=210,0 $[M+H]^+$.

Стадия F. *трет*-бутил-4-((2-(((6-бром-4-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (154f)



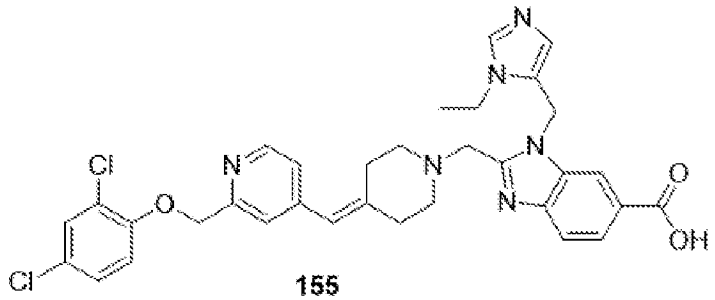
[00565] К раствору **60d** (498 мг, 1,69 ммоль) и DIPEA (524 мг, 4,06 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (232 мг, 2,03 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем промывали водой (10 мл). ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка A. В отдельную колбу загружали **154e** (350 мг, 1,69 ммоль), K_2CO_3 (466 мг, 3,38 ммоль). Добавляли ДМФА (10 мл). К данной смеси добавляли раствор остаток A в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 2). Слой EtOAc сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**154f**) (540 мг, 65,7%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=510,1 $[M+Na]^+$.

Стадия G. (S)-2-((4-((2-(((4-Хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси)метил)оксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (154)

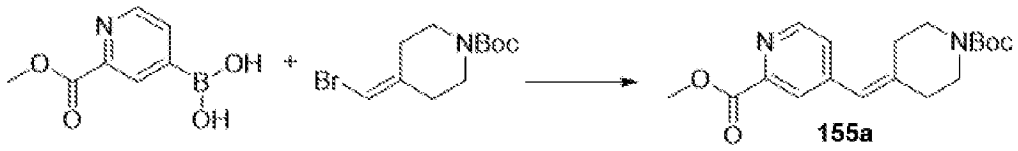


[00566] Указанный в заголовке продукт (**154**) синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **114**, стадиях G-I. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,34 (д, J=0,88 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 7,80 (д, J=8,77 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,14-5,25 (м, 1H), 4,61-4,83 (м, 5H), 4,40 (дт, J=9,43, 5,81 Гц, 1H), 3,72-3,88 (м, 2H), 3,18-3,29 (м, 2H), 2,73-2,86 (м, 3H), 2,41-2,56 (м, 1H), 1,89-2,13 (м, 4H), 1,61 (шир. с, 2H), 0,97-1,06 (м, 2H), 0,85-0,97 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=592,2 $[M+Na]^+$.

Пример 155. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метилен)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (155)



Стадия A. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-илиден)метил)пиколинат (155a)



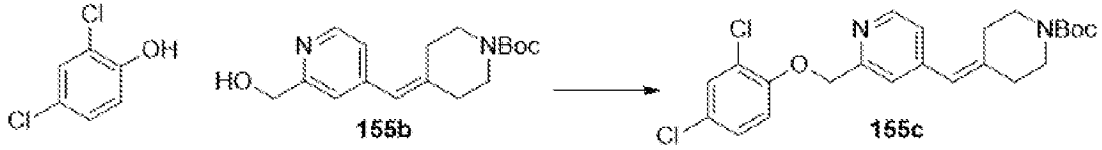
[00567] В колбу загружали (2-(метоксикарбонил)пиридин-4-ил)бороновую кислоту (66 мг, 0,37 ммоль), *трет*-бутил-4-(бромметилиден)пиперидин-1-карбоксилат (101 мг, 0,37 ммоль), Cs_2CO_3 (238 мг, 0,73 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27 мг, 0,037 ммоль) и добавляли смесь растворителей ТГФ:H_2O=2:1 (18 мл). Смесь дегазировали азотом и перемешивали при 50 °C в течение 18 ч в атмосфере аргона. После завершения реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**155a**) (16,5 мг, 14%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=333,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)метилене)пиперидин-1-карбоксилат (155b)



[00568] К смеси **155a** (17 мг, 0,05 ммоль), $CaCl_2$ (11 мг, 0,1 ммоль) и $NaBH_4$ (7 мг, 0,2 ммоль) добавляли ТГФ (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при 60 °C в течение ночи. После охлаждения, реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3) и промывали солевым раствором. Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**155b**) (9,5 мг, 63%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=305,1 $[M+H]^+$.

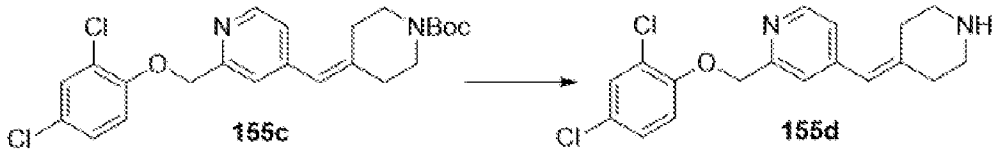
Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метилен)пиперидин-1-карбоксилат (155c)



[00569] В колбу загружали 2,4-дихлорфенола (5,6 мг, 0,034 ммоль), **155b** (9,5 мг, 0,031 ммоль) и PPh_3 (9,8 мг, 0,038 ммоль). Добавляли безводный ТГФ (5 мл), а реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Диэтилазодикарбоксилат (7,6 мг, 0,038 ммоль) добавляли по каплям, а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3) и промывали солевым раствором. Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке

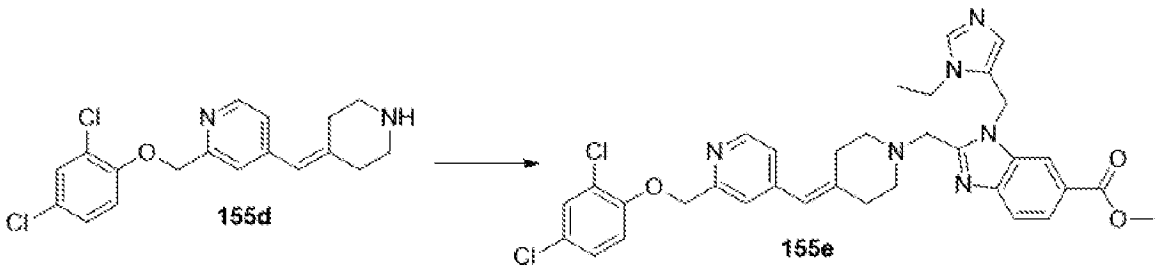
соединения (**155c**) в виде бесцветного масла с некоторым количеством примесей, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=451,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илиденметил)пиридин (155d)



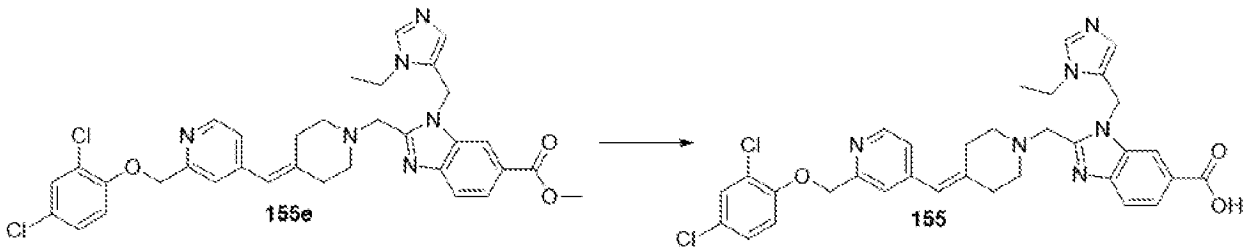
[00570] Раствор **155c** (с примесями) в ДХМ (2 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения растворитель удаляли *в вакууме*, а полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**155d**) (6,3 мг, 44% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=351,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метилен)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (155e)



[00571] Раствор **155d** (6,2 мг, 0,018 ммоль), **57f** (5,9 мг, 0,018 ммоль) и Et_3N (18 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**155e**) (4,4 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=645,3 $[M+H]^+$.

Стадия F. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метилene)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (155)

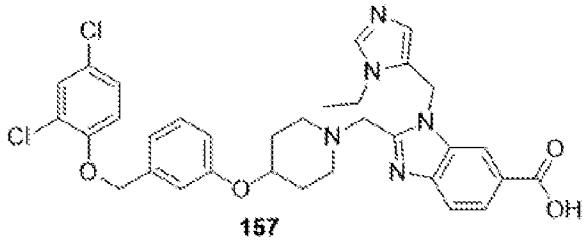


[00572] Раствор **155e** (4,4 мг, 0,007 ммоль) в CH_3CN (0,4 мл) обрабатывали 2 N NaOH (0,4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

24 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в воде, с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**155**) (2,7 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,44 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,16 (шир. д, J=0,73 Гц, 1H), 8,00 (шир. дд, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,79 (с, 1 H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,42 (шир. д, J=2,57 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (шир. дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,16 (шир. дд, J=5,14, 1,10 Гц, 1H), 7,07 (шир. д, J=9,17 Гц, 1H), 6,58 (шир. д, J=0,73 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,11 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,55-2,60 (м, 2H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,29 (дт, J=9,81, 5,18 Гц, 4H), 1,32 (т, J=7,34 Гц, 3H) m/z (ИЭР, +ный ион)=631,3 $[M+H]^+$.

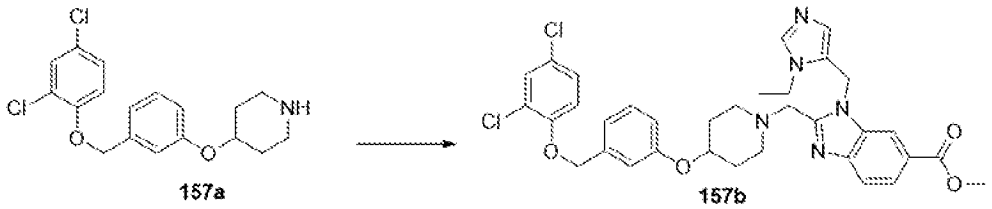
[00573] Пример **156** синтезировали из **102c** и **57i** как описано в примере **57**, стадии J. Пример **160** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **156**.

Пример 157. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (157)



157

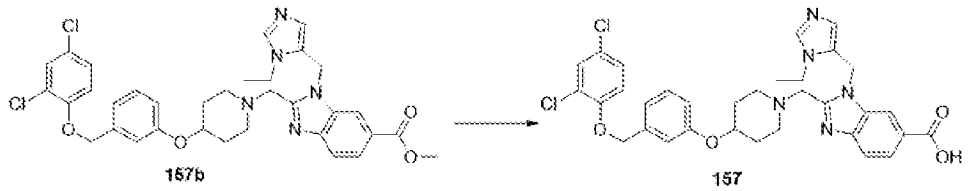
Стадия A. Метил-2-((4-(3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (157b)



157a 157b

[00574] К перемешиваемому раствору **157a** (13,6 мг, 0,0386 ммоль, полученного как описано в синтезе **145d**), и **145f** (14,5 мг, 0,0463 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) добавляли HOAc (7,0 мг, 0,116 ммоль) при комнатной температуре с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 1-8% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**157b**) (11,5 мг, 46%) в виде бесцветной смолы. m/z (ИЭР, +ный ион)=648,3 $[M+H]^+$.

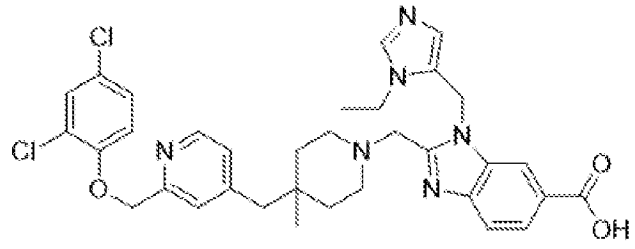
Стадия B. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (157)



157b 157

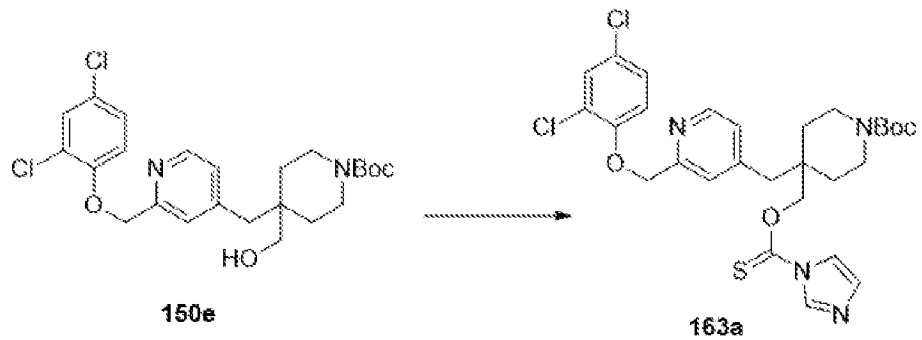
[00575] К перемешиваемому раствору **157b** (11,5 мг, 0,0177 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (2:1:11, 0,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2,23 мг, 0,053 ммоль) при комнатной температуре. После того, как смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч добавляли дополнительную порцию моногидрата гидроксида лития (2,23 мг, 0,053 ммоль). Через дополнительные 1,5 часа к смеси добавляли 1 N HCl для доведения pH до 3. Раствор очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-60% MeCN в H_2O, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения **157** (11,4 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 9,04 (с, 1H), 8,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,02-7,12 (м, 4H), 6,94 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,64 (шир. с, 1H), 4,54 (шир. с, 2H), 4,35 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,19-3,41 (м, 4H), 2,13-2,20 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 2H), 1,56 (т, J=7,2 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=634,3 $[M+H]^+$.

Пример 163. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (163)



163

Стадия A. *трет*-бутил-4-(((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)метил)-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (163a)

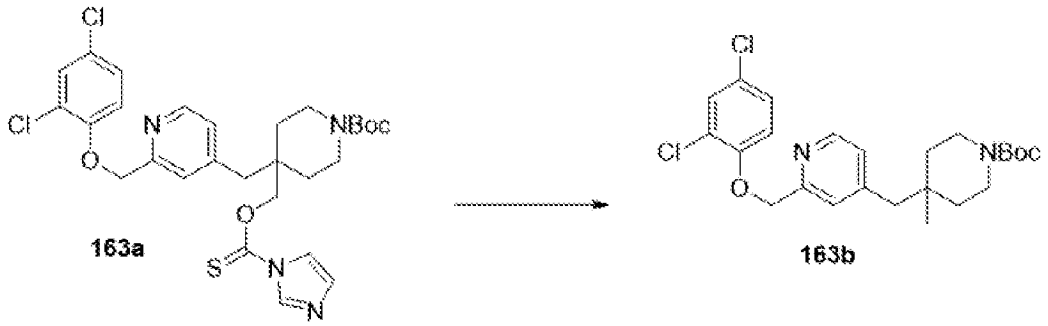


150e 163a

[00576] Тиокарбонилдиимидазол (42,6 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору **150e** (23 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (0,24 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали,

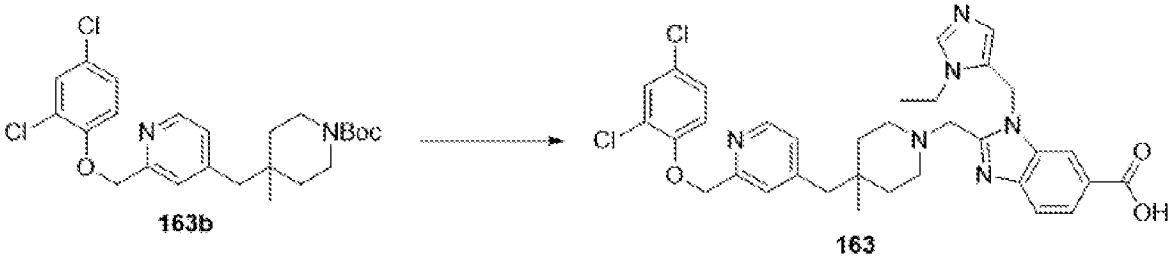
разбавляли водой (1 мл) и EtOAc (1 мл) и экстрагировали EtOAc (1 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**163a**) (28 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=591,3 $[M+H]^+$

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (163b)



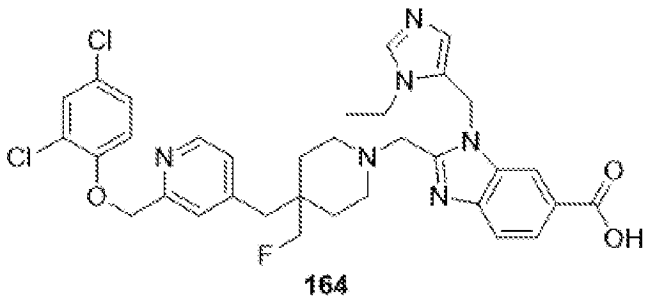
[00577] AIBN (2,33 мг, 0,0142 ммоль) и гидрид трибутилолова (0,064 мл, 0,24 ммоль) добавляли к раствору **163a** (0,028 г, 0,047 ммоль) в толуоле (2,4 мл) в атмосфере Ar при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали при 100°C в течение ночи. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**163b**) (7,5 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=465,3 $[M+H]^+$

Стадия C. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (163)



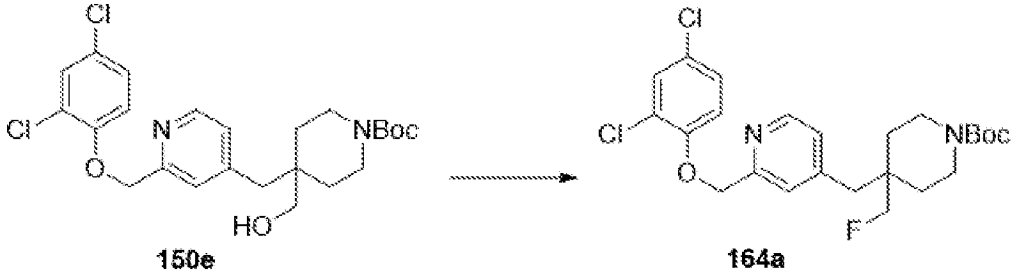
[00578] Указанный в заголовке продукт (**163**) синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **150**, стадиях F-H. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,38 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,05 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,54-2,66 (м, 4H), 2,35-2,42 (м, 2H), 1,24-1,35 (м, 5H), 1,16-1,22 (м, 2H), 0,83 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=647,3 $[M+H]^+$

Пример 164. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (164)



164

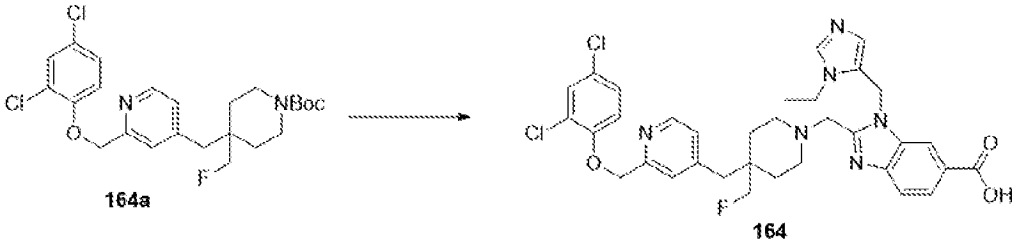
Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (164a)



150e **164a**

[00579] Deoxo-fluor (0,104 мл, 0,254 ммоль) добавляли по каплям к раствору **150e** (0,102 г, 0,212 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 45°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 40-80% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (**164a**) (45,0 мг, 44%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=483,3 $[M+H]^+$

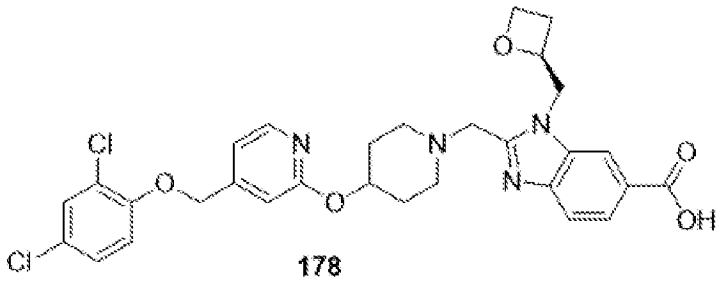
Стадия B. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)-4-(фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (164)



164a **164**

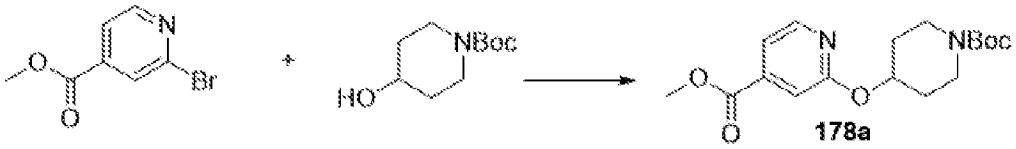
[00580] Указанный в заголовке продукт (**164**) синтезировали аналогично методикам из **164a** как описано в примере **150**, стадиях F-H. m/z (ИЭР, +ный ион)=665,3 $[M+H]^+$.

Пример 178. (S)-2-((4-((4-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (178)



178

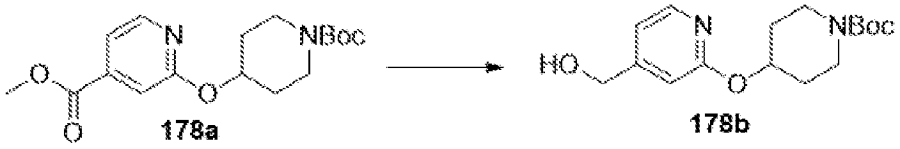
Стадия A. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиколинат (178a)



178a

[00581] Раствор $Pd_2(dba)_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) и BINAP (62 мг, 0,1 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали при 120 °C в течение 5 мин перед тем, как переносили в смесь метил-2-бромпиридин-4-карбоксилата (216 мг, 1,0 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (241 мг, 1,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (652 мг, 2,0 ммоль) в 18 мл толуола. Смесь дегазировали аргоном и перемешивали при 120 °C в течение 16 ч в атмосфере аргона. После завершения растворитель удаляли *в вакууме*, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**178a**) с примесями в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,3 $[M+H]^+$.

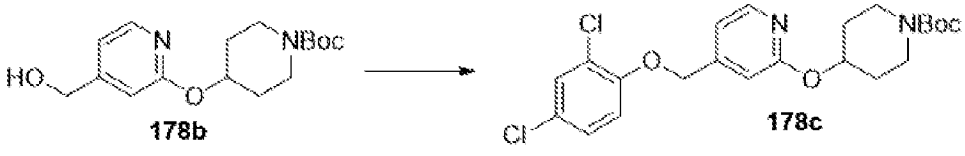
Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (178b)



178a 178b

[00582] К смеси **178a** (77 мг, 0,23 ммоль), $CaCl_2$ (51 мг, 0,46 ммоль) и $NaBH_4$ (35 мг, 0,91 ммоль) добавляли ТГФ (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при 60 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (**178b**) (35 мг, 23% за 2 стадии) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=309,3 $[M+H]^+$.

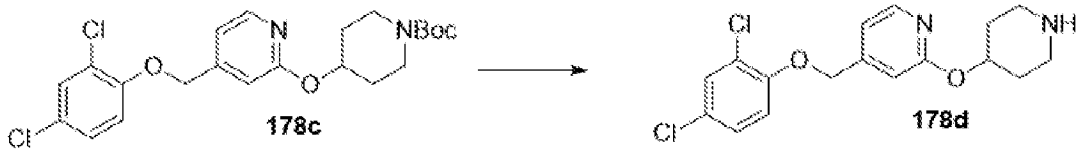
Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (178c)



178b 178c

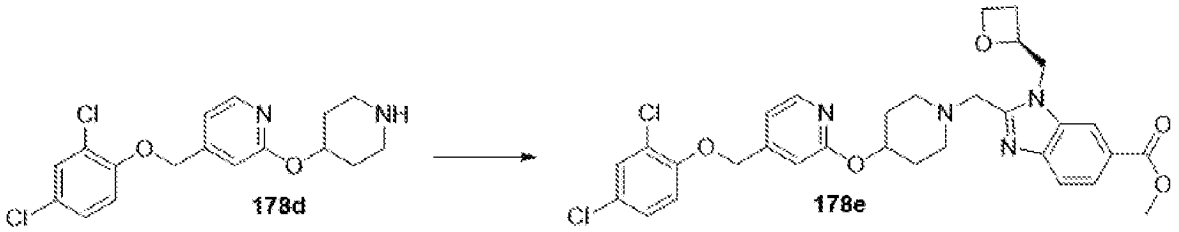
[00583] В колбу загружали 2,4-дихлорфенола (27 мг, 0,17 ммоль), **178b** (17 мг, 0,06 ммоль) и PPh_3 (44 мг, 0,17 ммоль). Добавляли безводный ТГФ (5 мл), а реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Диэтилазодикарбоксилат (34 мг, 0,17 ммоль) добавляли по каплям, а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**178c**) в виде бесцветного масла с некоторыми примесями, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=453,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин (178d)



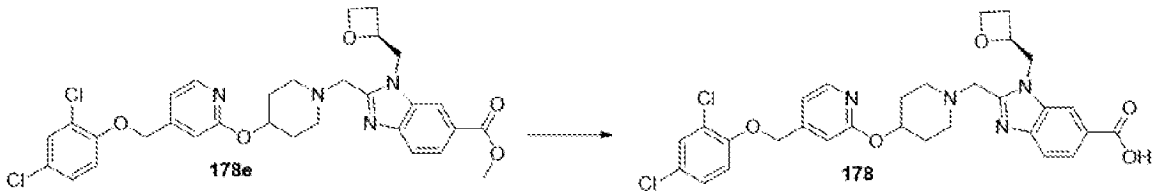
[00584] Раствор **178c** (15 мг, с примесями) в ДХМ (2 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения растворитель удаляли *в вакууме*, а полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в воде, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**178d**) (17 мг, 62% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=353,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (178e)



[00585] Раствор **178d** (4,6 мг, 0,01 ммоль), **1h** (3,2 мг, 0,011 ммоль) и DIPEA (25,5 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-100% CH_3CN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**178e**) (5,6 мг, примеси) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=611,3 $[M+H]^+$.

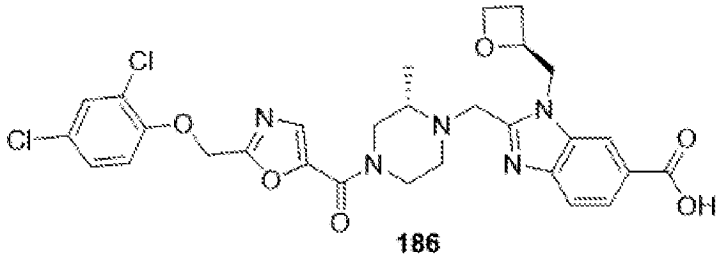
Стадия F. (S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (178)



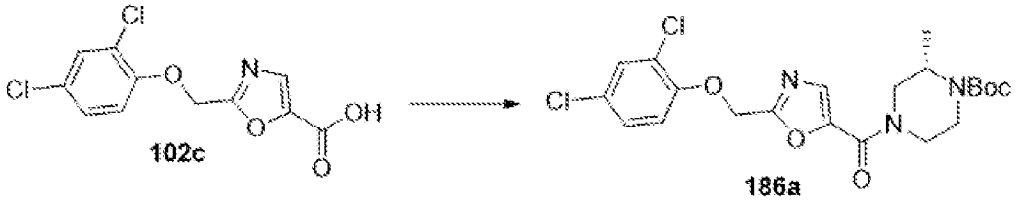
[00586] Раствор **178e** (5,6 мг, 0,008 ммоль, с примесями) в CH_3CN (0,5 мл) обрабатывали 2 N NaOH (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч. После завершения реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-90% CH_3CN в воде, с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**178**) (3,5 мг, 59% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,32-8,37 (м, 1H), 8,10 (д, J=5,13 Гц, 1H), 7,97 (шир. дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,57 Гц, 1H), 7,26 (шир. дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,80 Гц, 1H), 6,98-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,26 (кд, J=7,34, 2,57 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,09 (м, 1H), 4,85-4,90 (м, 1H), 4,72 (шир. дд, J=15,59, 2,75 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,47 (дт, J=9,17, 6,05 Гц, 1H), 4,10 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 4,00 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 2,91-2,96 (м, 1H), 2,88 (шир. д, J=3,67 Гц, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,49-2,61 (м, 3H), 2,05-2,11 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=597,3 $[M+H]^+$.

[00587] Пример **179** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **178**.

Пример 186. 2-(((S)-4-(2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (186)



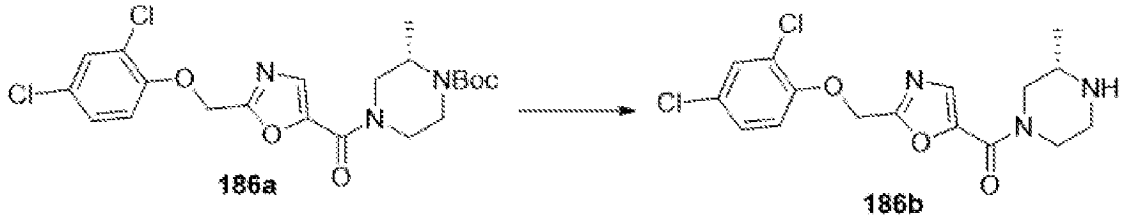
Стадия A. *трет*-бутил-(S)-4-(2-((2,4-дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (186a)



[00588] К раствору **102c** (49 мг, 0,17 ммоль), *трет*-бутил(2S)-2-метилпиперазин-1-илформиата (34 мг, 0,17 ммоль) и T_3P (178 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли триэтиламин (51 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и упаривали досуха с получением указанного в заголовке

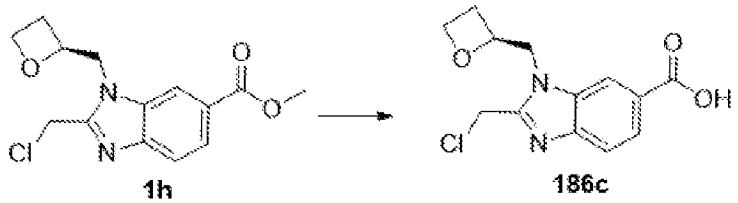
соединения (**186a**) (80 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=470,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. (S)-(2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-ил)(3-метилпиперазин-1-ил)метанон (186b)



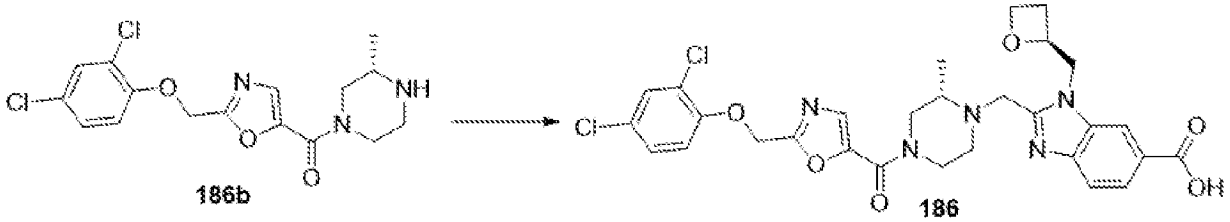
[00589] К раствору **186a** (100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч и концентрировали. Неочищенное вещество повторно растворяли в ДХМ и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл x 2). ДХМ слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**186b**) (78 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=370,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. (S)-2-(Хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (186c)



[00590] К раствору **1h** (390 мг, 1,33 ммоль) в 2 мл ТГФ/H_2O (1:1) добавляли LiOH (64 мг, 2,66 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. После завершения смесь доводили до pH=5-6 с помощью 1 N HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (**186c**) (290 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=281,1 $[M+H]^+$.

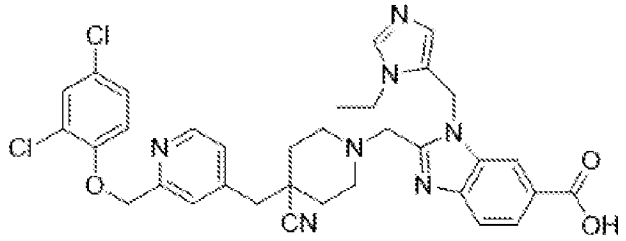
Стадия D. 2-(((S)-4-(2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)оксазол-5-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (186)



[00591] К раствору **186b** (78 мг, 0,21 ммоль) и **186c** (61 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (45% CH_3CN в H2O, с 0,05%ТФУ в качестве

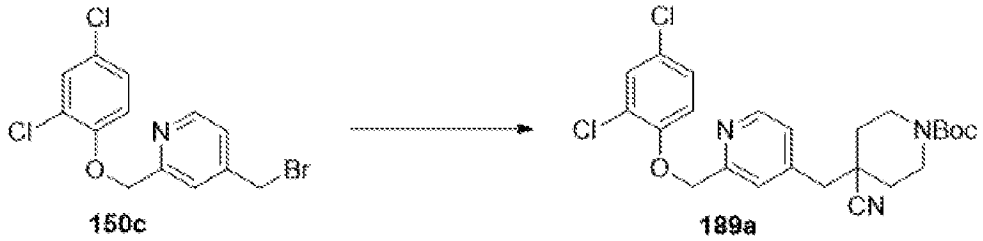
модификатора) с получением ТФУ соли указанного в заголовке продукта (**186**) (6,5 мг, 4,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,17 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (дт, J=22,0, 5,6 Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,31-5,17 (м, 1H), 4,77-4,85 (м, 2H), 4,61-4,70 (м, 2H), 4,45 (дт, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,98-4,17 (м, 2H), 3,65 (шир. с, 1H), 3,48 (шир. с, 1H), 2,91-3,16 (м, 2H), 2,77-2,90 (м, 1H), 2,65-2,81 (м, 1H), 2,52 (ддд, J=16,4, 11,5, 7,3 Гц, 1H), 1,20 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=614,1 $[M+H]^+$.

Пример 189. 2-((4-Циано-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (189)



189

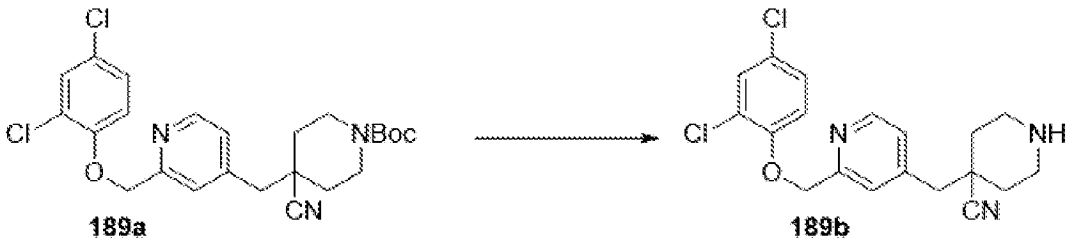
Стадия A. *трет*-бутил-4-циано-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (189a)



150c **189a**

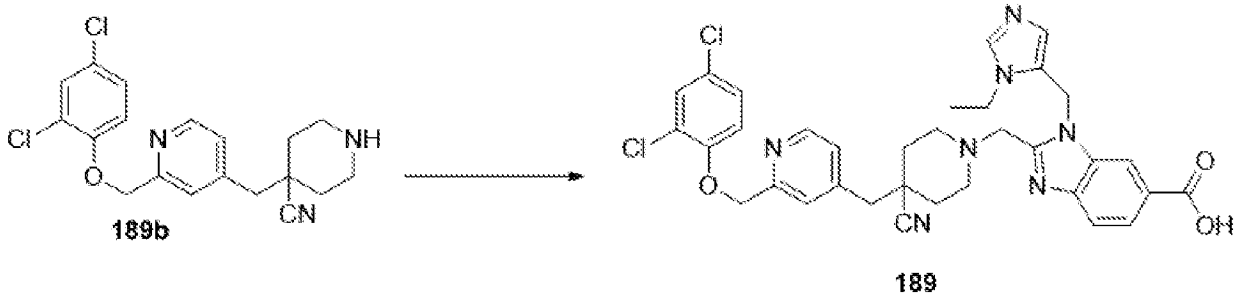
[00592] К раствору диизопропиламина (0,20 мл, 1,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78 °C, *н*-бутилитий в гексанах (0,61 мл, 1,52 ммоль) добавляли по каплям. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин перед тем, как снова охлаждали до -78 °C. Раствор *трет*-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (0,21 г, 0,99 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим осторожным добавлением **150c** (0,23 г, 0,66 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл), а реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 60-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**150d**) (0,027 г, 9%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=476,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. 4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбонитрил (189b)



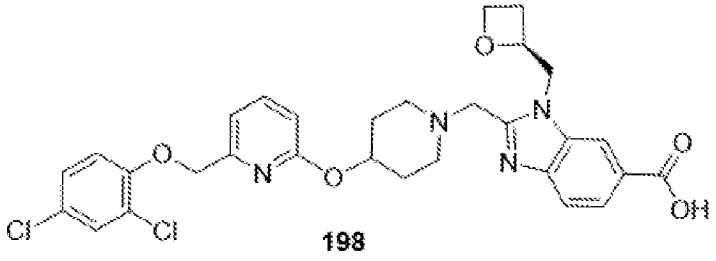
[00593] Раствор **189a** (9,3 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли EtOAc (3 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), солевым раствором (3 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**189b**) (6,8 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=376,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-((4-Циано-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (189)

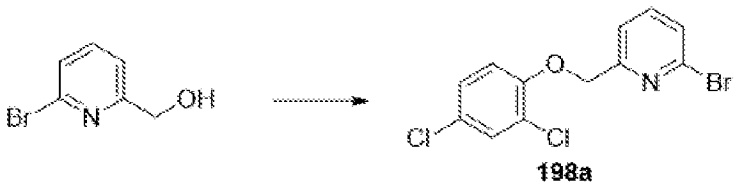


[00594] Указанный в заголовке продукт (**189**) получали по методикам, аналогичным описанным в примере **150**, стадии G и H. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,06 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,6, 1,7 Гц,1H), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,34 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,13 (шир. д, J=11,7 Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,64 (т, J=11,9 Гц, 2H), 1,88 (шир. д, J=12,8 Гц, 2H), 1,67 (дд, J=1,0, 1,0 Гц, 2H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=658,3 $[M+H]^+$.

Пример 198. (S)-2-((4-((6-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (198)



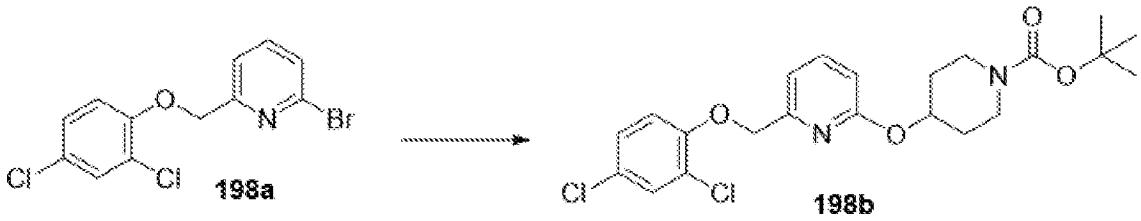
Стадия A. 2-Бром-6-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин (198a)



198a

[00595] К раствору (6-бромпиридин-2-ил)метанола (1,57 г, 8,35 ммоль) в безводном ТГФ (16,7 мл) при 0°C добавляли DIAD (2,53 г, 12,5 ммоль), PPh_3 (3,29 г, 12,5 ммоль) и 2,4-дихлорфенол (1,36 г, 8,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта(**198a**) (738 мг, 27%). m/z (ИЭР, +ный ион)=334,0 $[M+H]^+$.

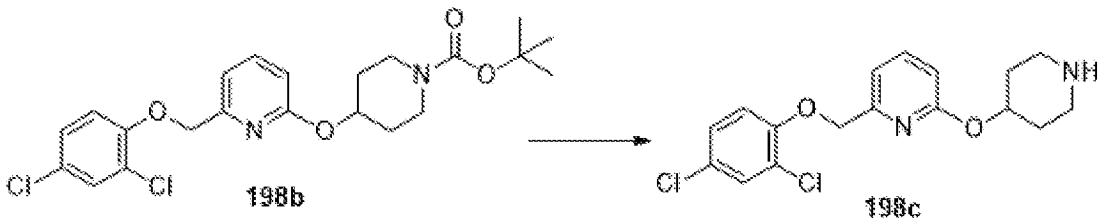
Стадия B. *трет*-бутил-4-((6-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (198b)



198a 198b

[00596] К раствору *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (44 мг, 0,22 ммоль) в безводном ДМФА (1,1 мл) добавляли NaH (13 мг, 0,33 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. После перемешивания в течение 10 мин, реакционную смесь нагревали до 50 °C и добавляли по каплям раствор **198a** (80 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) . После перемешивания в течение 8 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили H_2O (1 мл). Неочищенную смесь экстрагировали EtOAc (3 мл x 2), промывали солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**198b**) (39 мг, 40%). m/z (ИЭР, +ный ион)=453,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин (198c)

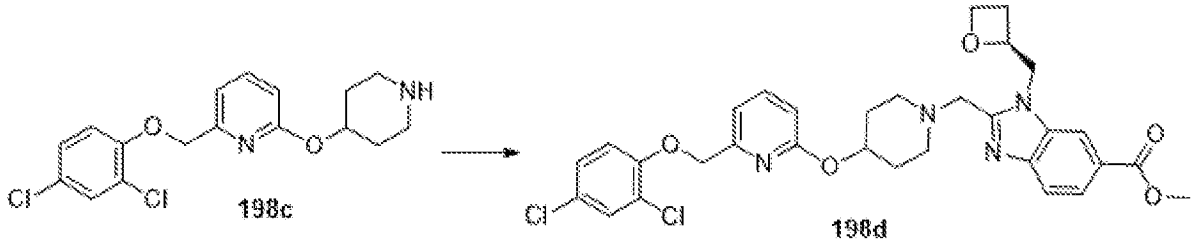


198b 198c

[00597] К раствору **198b** (37 мг, 0,082 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0,8 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл, 4,1 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и насыщ. $NaHCO_3$ (0,5 мл) добавляли

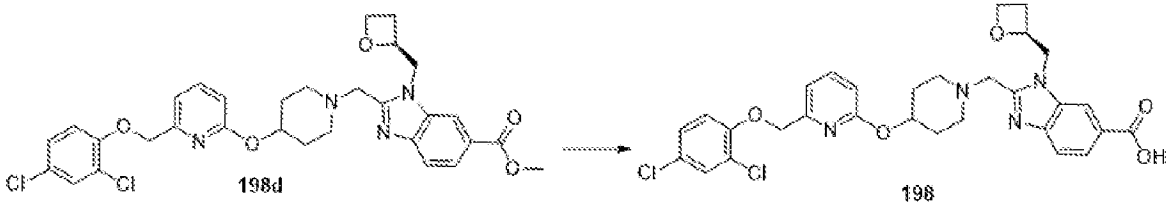
для нейтрализации ТФУ. Смесь экстрагировали EtOAc (2 мл x 3), а объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**198c**) (28 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=353,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. Метил-(S)-2-((4-((6-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (198d)



[00598] К раствору неочищенного **198c** (8 мг, 0,023 ммоль) в дихлорэтане (0,2 мл) добавляли **1h** (8 мг, 0,027 ммоль) и DIPEA (0,01 мл, 8,8 мг, 0,068 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60 °C. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**198d**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=611,3 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-((6-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (198)



[00599] Неочищенное вещество **198d** растворяли в ТГФ/H_2O (1:1, 0,4 мл) при комнатной температуре. $LiOH.H_2O$ (5 мг, 0,11 ммоль) и несколько капель MeOH добавляли к смеси и нагревали до 50 °C. После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь подкисляли с помощью 1 N HCl для доведения до pH=5. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-70% CH_3CN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**198**) (13,8 мг, 86% за 3 стадии) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=597,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,35 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,62, 1,28 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,89 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,57 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,99, 2,38 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,97 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,80 Гц, 1H), 6,79 (шир. д, J=8,07 Гц, 1H), 5,36 (шир. с, 1H), 5,22 (ддд, J=14,49, 7,15, 2,20 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,63-4,71 (м, 3H), 4,43 (дт, J=9,17, 5,87 Гц, 1H), 3,57-3,78 (м, 4H), 2,77-2,84 (м, 1H), 2,50 (ддд, J=16,69, 11,55, 7,34 Гц, 1H), 2,16-2,36 (м, 4H).

[00600] Примеры **199**, **214**, **246**, **247**, и **264** синтезировали методиками,

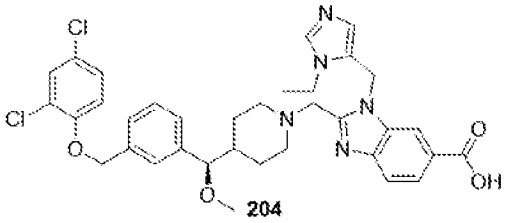
аналогичными тому, как описано в примере **198**.

[00601] Примеры **248**, **249** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **198**, с использованием NH_4OH в качестве модификатора на последней стадии очистки.

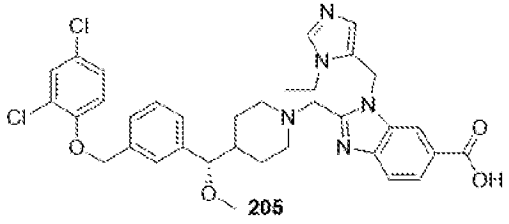
[00602] Пример **200** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **114**.

[00603] Примеры **202 и 203** (стереохимическую конфигурацию присваивали произвольно) синтезировали из (3-бромфенил)метанола и 2,4-дихлорфенола методиками, аналогичными тому, как описано в примере **131**, стадии A, затем примере **152**, от стадии B до стадии C, затем хиральным разделением UPCC (Daicel CHIRALPAK AD_3, 3 * 150 мм, CO_2/MeOH (0,1% DEA)=50/50) с последующим получением, как указано в примере **152**, стадии D.

Примеры 204 и 205. (R)-2-((4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (204) и (S)-2-((4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (205)

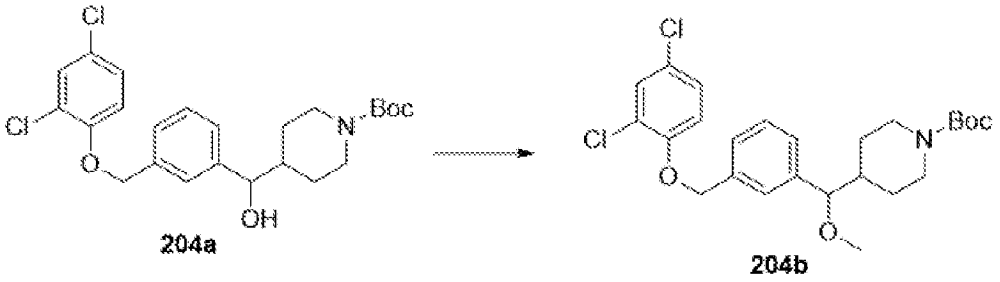


204



205

Стадия A. *трет*-бутил-4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (204a)



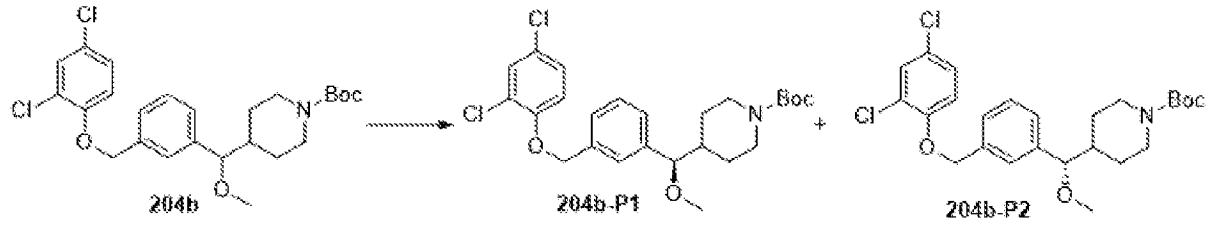
204a

204b

[00604] К смеси NaH (86 мг, 2,1 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (15 мл) добавляли в раствор ТГФ (20 мл) **204a** (получено методиками, аналогичными тому, как указано для **130b**) (500 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем добавляли CH_3I (759 мг, 5,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на

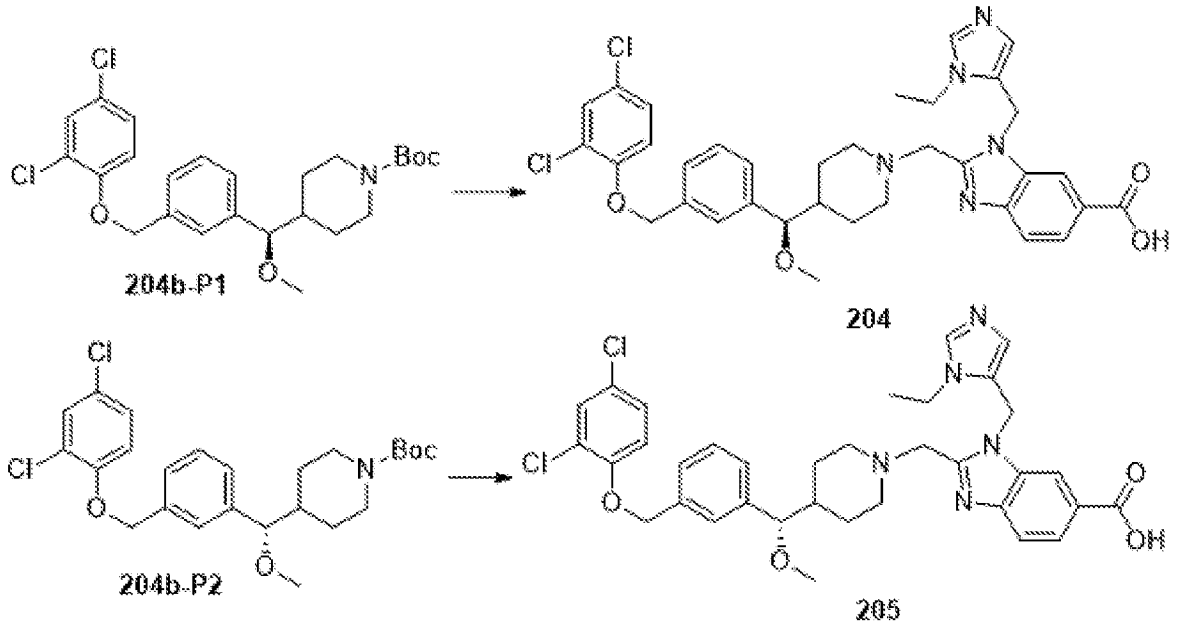
силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1), с получением указанного в заголовке соединения (**204b**) (400 мг, 74%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=502,2 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-(R)-4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (204b-P1) и *трет*-бутил (R)-4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (204b-P2)



[00605] Указанные в заголовке продукты (**204b-P1** и **204b-P2**) получали путем хирального разделения **204b** с помощью UPCC (Daicel CHIRALPAK IA 4,6 * 250 мм, CO_2/MeOH (0,1% DEA)=80:20). **204b-P1**: 130 мг, RT=1,186 мин, белое твердое вещество; **204b-P2**: 140 мг, RT=1,441 мин, белое твердое вещество. Стереохимическую конфигурацию присваивают произвольно.

Стадия C. (R)-2-((4-((3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (204) и (S)-2-((4-((3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенил)(метокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (205)

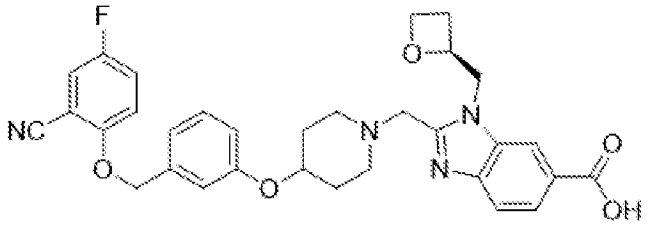


[00606] Указанное в заголовке соединение **204** синтезировали аналогично методикам из **204b-P1** как описано в примере **152**, стадиях B-D. m/z (ИЭР, +ный ион)=662,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,89-8,97 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 3H), 7,20-7,29 (м, 2H), 7,12 (д,

J=8,7 Гц, 1H), 6,99 (шир. с, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,45-4,65 (м, 2H), 4,30 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,02 (шир. д, J=7,0 Гц, 1H), 3,50-3,74 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,78-3,05 (м, 2H), 2,10 (шир. с, 1H), 1,88 (шир. с, 1H), 1,45-1,67 (м, 6H). m/z (ИЭР, +ный ион)=662,3.

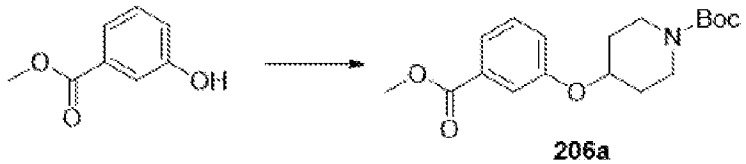
[00607] Указанное в заголовке соединение **205** синтезировали аналогично методикам из **204b-P2** как описано в примере **152**, стадиях B-D. m/z (ИЭР, +ный ион)=662,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,12 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,18-7,29 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,82-6,88 (м, 2H), 6,85 (дд, J=8,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,31-4,39 (м, 1H), 4,09 (к, J=7,4 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,66-2,78 (м, 2H), 2,35 (шир. т, J=8,9 Гц, 2H), 1,81-1,93 (м, 2H), 1,52-1,77 (м, 2H), 1,22-1,38 (м, 4H).

Пример 206. (S)-2-((4-(3-((2-Циано-4-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (206)



206

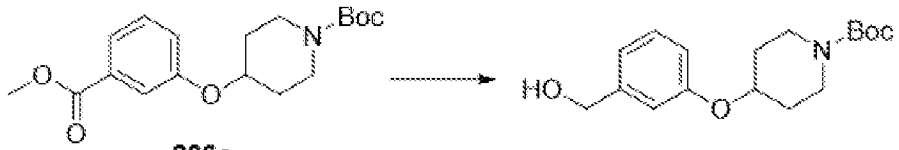
Стадия A. *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (206a)



206a

[00608] К смеси метил-3-гидроксибензоата (4,88 г, 32,1 ммоль), *трет*-бутил(4-гидроксипиперидин-1-ил)формиата (6,5 г, 32,1 ммоль), PPh_3 (12,63 г, 48,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли DEAD (8,39 г, 48,1 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 18 ч и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**206a**) (4,3 г) с некоторым количеством примесей в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=358,1 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-(3-(гидроксиметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (206b)

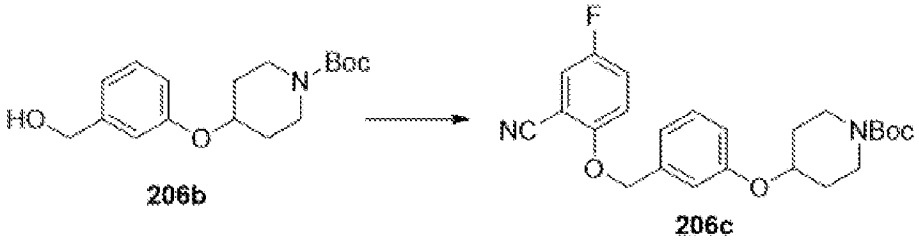


206a 206b

[00609] Раствор **206a** (4,3 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли литийалюминийгидрид (15,4 мл, 15,3 ммоль, 1 N в ТГФ), а реакционную смесь

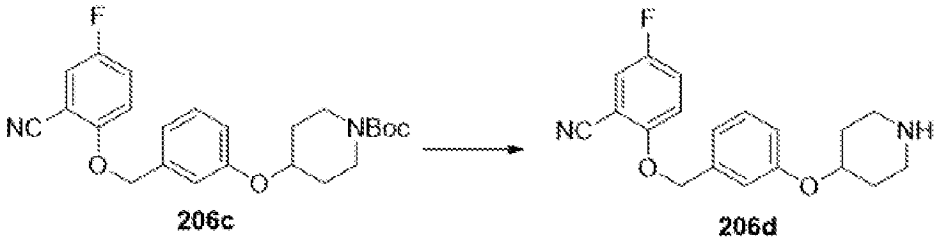
перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили $Na_2SO_4.10H_20$ (15 г) при 0 °C. После перемешивания при той же температуре в течение 20 мин, смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке продукта (**206b**) (3,2 г, 77%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=330,1 $[M+Na]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-(3-((2-циано-4-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (206c)



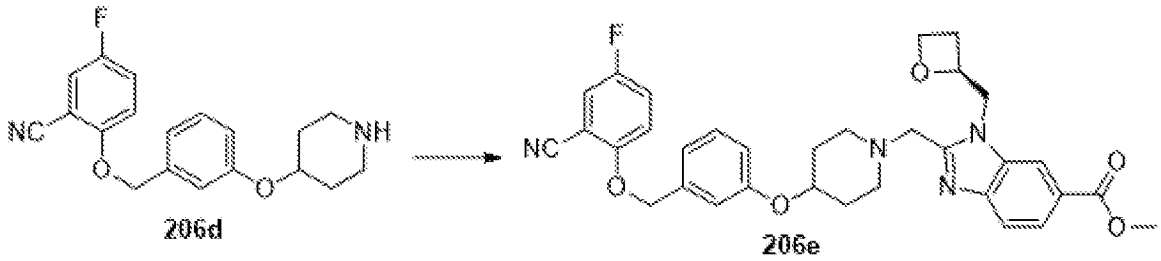
[00610] К раствору **206b** (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли NaH (10 мг, 0,24 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Добавляли раствор 2,5-дифторбензонитрила (23 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). После перемешивания при 20 °C в течение 2 ч, смесь выливали в ледяную воду (8 мл) и экстрагировали EtOAc (8 мл x 2). Объединенный органический слой промывали H_2O (3 мл), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**206c**) (65 мг) с некоторым количеством примесей в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=449,1 $[M+Na]^+$.

Стадия D. 5-Фтор-2-((3-(пиперидин-4-илокси)бензил)окси)бензонитрил (206d)



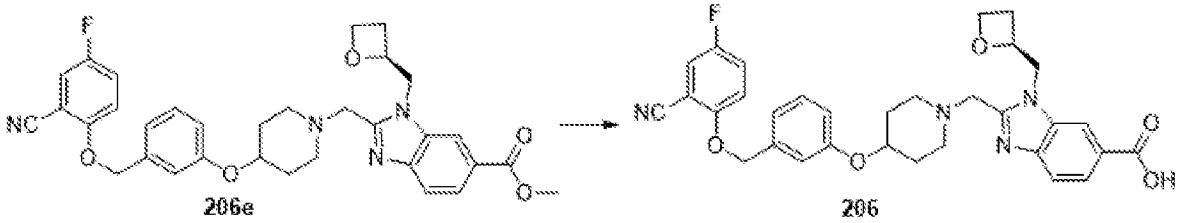
[00611] К раствору **206c** (65 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18 °C в течение 1,5 ч и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**206d**) (45 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=327,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-(3-((2-циано-4-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (206e)



[00612] Смесь **206d** (45 мг, 0,14 ммоль), K_2CO_3 (56 мг, 0,41 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 20 °C в течение 20 мин. Добавляли KI (3 мг, 0,01 ммоль) и **1h** (40 мг, 0,14 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 18 °C в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл), промывали H_2O (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (**206e**) (20 мг, 20%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=585,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. (S)-2-((4-(3-((2-Циано-4-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (206)

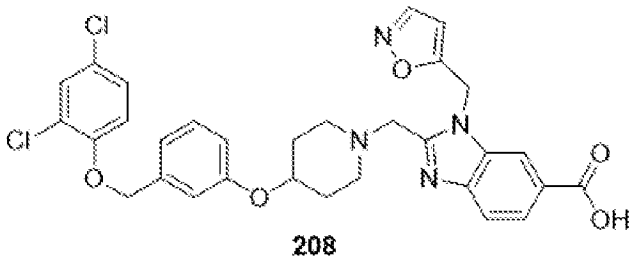


[00613] К раствору **206e** (20 мг, 0,03 ммоль) в CH_3OH/H_2O (3 мл, 1:1) добавляли LiOH (10 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 18 ч, доводили до pH=7 с помощью 1 N HCl и экстрагировали ДХМ/CH_3OH (10:1) (5 мл x 2). Органический слой концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ/CH_3OH=10:1), с получением указанного в заголовке продукта (**206**) (7,2 мг, 35,1%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=571,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,1, 3,3 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=9,3, 8,0, 3,3 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,20-5,29 (м, 3H), 4,86-4,93 (м, 1H), 4,72 (дд, J=15,7, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=7,6, 6,1 Гц, 1H), 4,46 (дт, J=9,2, 5,9 Гц, 2H), 3,92-4,09 (м, 2H), 2,75-2,93 (м, 3H), 2,47-2,58 (м, 3H), 1,98-2,09 (м, 2H), 1,81 (ддд, J=12,5, 8,4, 4,4 Гц, 2H).

[00614] Примеры **317** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **206**, с использованием ТГФ в качестве растворителя на последней стадии.

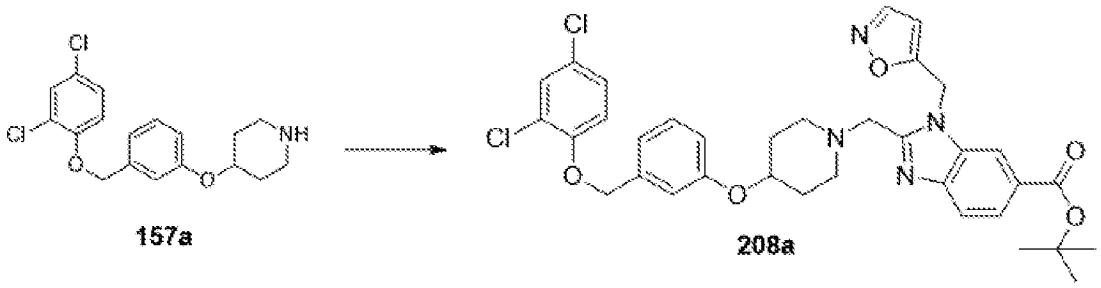
[00615] Примеры **207**, **221** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в синтезе **157a** с последующим получением, как указано в примере **152**, стадиях C-D.

Пример 208. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(изоксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (208)



208

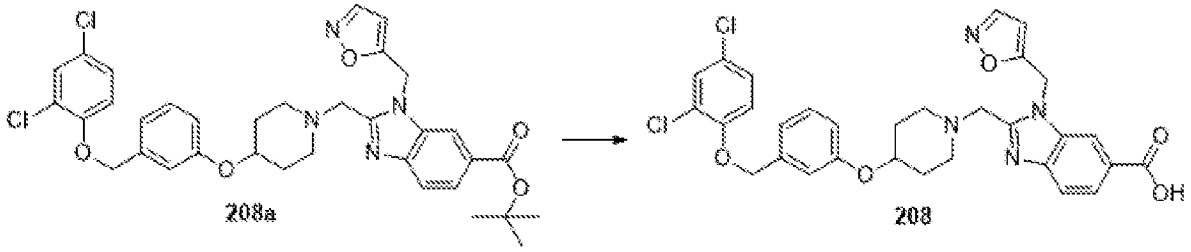
Стадия A. *трет*-бутил-2-((4-(3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(изоксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (208a)



157a 208a

[00616] К смеси *трет*-бутил-2-(хлорметил)-3-(1,2-оксазол-5-илметил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилата (30 мг, 0,086 ммоль, который синтезировали методиками, аналогичными тому, как указано для **57f**), **157a** (33 мг, 0,095 ммоль), и карбонат калия (36 мг, 0,259 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли иодид калия (29 мг, 0,173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (**208a**) (35 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=663,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(изоксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (208)



208a 208

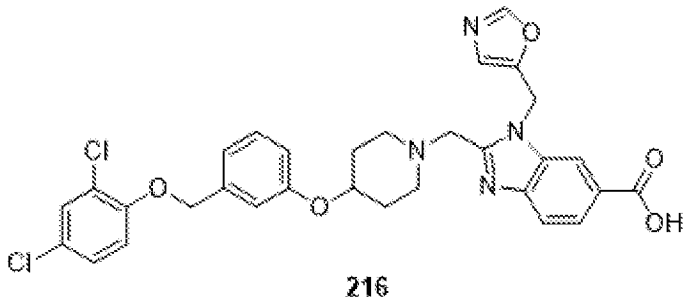
[00617] Раствор **208a** (20 мг, 0,03 ммоль) в 4 N HCl в диоксане (1 мл) перемешивали при 18 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. 1 N NaOH добавляли к смеси для доведения до pH=5. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (**208**) (9,4 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=607,2 $[M+H]^+$. ^1H

ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (д, J=1,80 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,52 Гц, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,88 Гц, 1H), 6,96-7,03 (м, 2H), 6,86 (дд, J=8,12, 2,1 Гц, 1H), 6,30 (д, J=1,72 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,36 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,41 (т, J=8,64 Гц, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,65 (д, J=8,9 Гц, 2H)

[00618] Примеры **257**, **280** синтезировали из **145d** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **208**. *трет*-бутил-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2-(хлорметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат использовали для примера **280** на последней стадии.

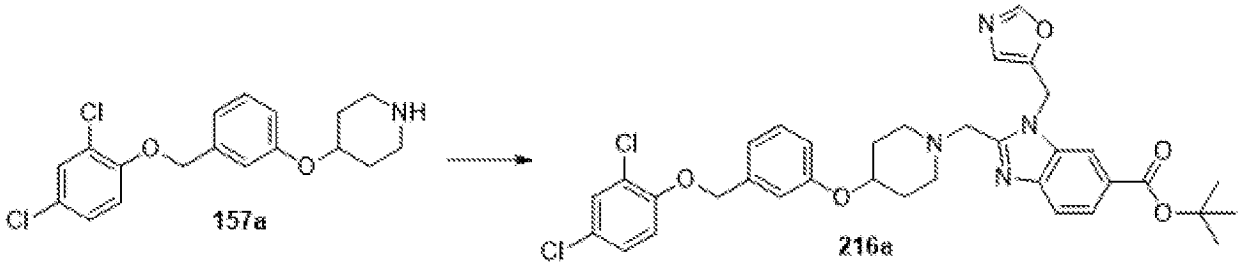
[00619] Пример **215** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **145**.

Пример 216. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (216)



216

Стадия А. *трет*-бутил-2-((4-(3-((2,4-дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (216a)

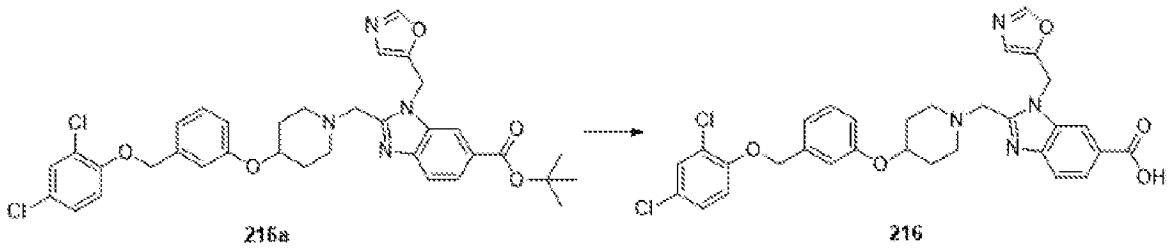


157a

216a

[00620] К раствору **157a** (10 мг, 0,028 ммоль) и *трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (9,9 мг, 0,028 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли Et_3N (57,5 мг, 0,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную смесь непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора, 20-100%) с получением указанного в заголовке соединения (**216a**) (17 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=663,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. 2-((4-(3-((2,4-Дихлорфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (216)

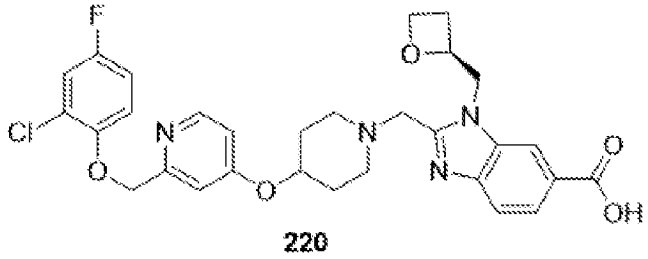


216a 216

[00621] **216a** (17 мг, 0,026 ммоль) растворяли в смеси, содержащей ТФУ:триизопропилсилан:H_2O (3,7 мл:0,1 мл:0,2 мл) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и повторно растворяли в ДМСО (1 мл) перед очисткой обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора, 0-90%) с получением указанного в заголовке соединения (**216**) в виде белого твердого вещества (13,4 мг, 72,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц,) δ м. д. 8,40 (д, J=1,10 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,57 Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,80, 2,57 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,01 (дд, J=8,25, 2,38 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,80 (шир. с, 1H), 3,72 (шир. с, 2H), 3,67 (шир. с, 2H), 2,32 (м, 2H), 2,24 (, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=607,2 $[M+H]^+$.

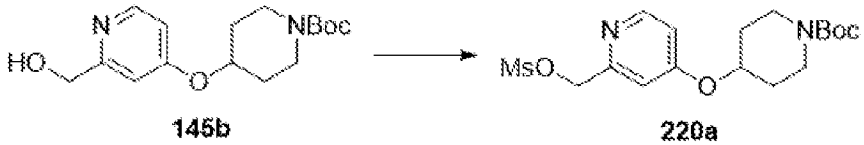
[00622] Примеры **217** и **232** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **216**.

Пример 220. (S)-2-((4-((2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (220)



220

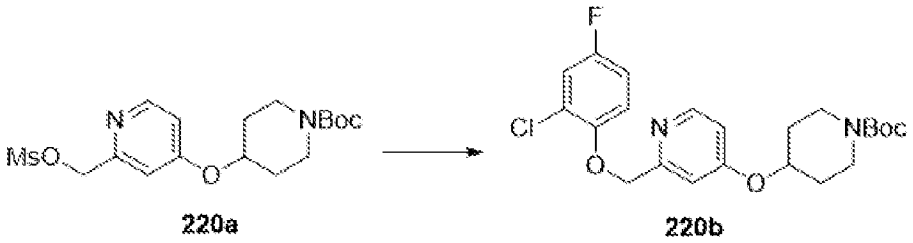
Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (220a)



145b 220a

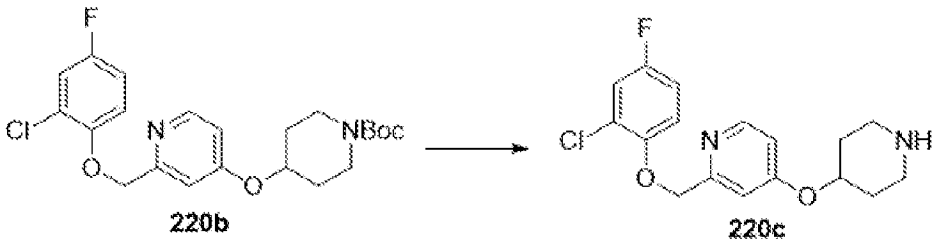
[00623] К раствору **145b** (50 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли Ms_2O (157 мг, 0,48 ммоль) и Et_3N (80 мг, 0,8 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 5 °C в течение 1 ч. После завершения смесь гасили H_2O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**220a**) (80 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-((2-хлор-4-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (220b)



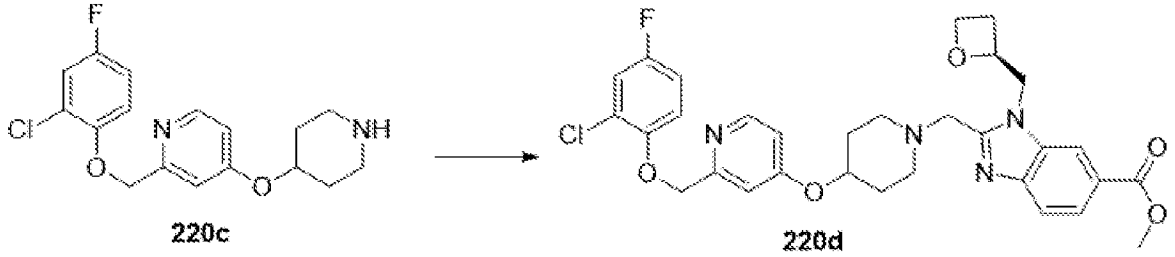
[00624] К раствору неочищенного **220a** (80 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-хлор-4-фторфенол (30 мг, 0,21 ммоль) и Cs_2CO_3 (105 мг, 0,32 ммоль) при 20 °C. Смесь нагревали при 50 °C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1), с получением указанного в заголовке соединения **220b** (80 мг, 87%). m/z (ИЭР, +ный ион)=437,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. 2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин (220c)



[00625] К раствору **220b** (80 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,6 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**220c**) (100 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,1 $[M+H]^+$.

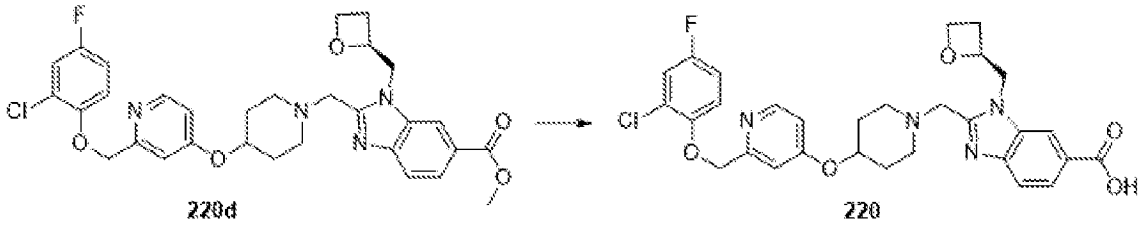
Стадия D. Метил-(S)-2-((4-((2-((2-хлор-4-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (220d)



[00626] К раствору **220c** (50 мг, 0,15 ммоль) в CH_3CN (3 мл) добавляли **1h** (44 мг, 0,15 ммоль) и K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и очищали

препаративной ТСХ (EtOAc:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**220d**) (40 мг, 38%). m/z (ИЭР, +ный ион)=595,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-((2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (220)



[00627] К раствору **220d** (15 мг, 0,03 ммоль) в MeOH/ТГФ/H_2O (1:1:1, 3 мл) добавляли LiOH (7,3 мг, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. После завершения смесь гасили 1 N HCl водн. (0,5 мл) для доведения до pH=6, экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**220**) (7,4 мг, 48%). m/z (ИЭР, +ный ион)=581,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,56 (д, J=6,54 Гц, 1H), 8,36 (д, J=0,87 Гц, 1H) 8,05 (дд, J=8,50, 1,53 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,18 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=6,32, 2,40 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=7,85, 3,05 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=9,16, 4,80 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=9,05, 7,96, 3,05 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,18-5,26 (м, 1H), 5,07 (шир. с, 1H), 4,78-4,83 (м, 3H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,45 (дт, J=9,37, 5,78 Гц, 1H), 3,46-3,70 (м, 4H), 2,76-2,87 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H), 2,14-2,42 (м, 4H).

[00628] Примеры **308**, **352**, **356**, **357**, **358**, **359** синтезировали из **220a** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **220**. Примеры **309**, **318** синтезировали из **206b** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **220**. Пример **316**, **321**, **322**, **333**, **354** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **220**. Для всех данных соединений следуют синтезу примера **220**, ДМФА можно использовать в качестве растворителя на предпоследней стадии, а ТГФ использовали в качестве растворителя на последней стадии. Последняя стадия очистки может иметь возможность отсутствия модификатора при очистке с обратной фазой.

[00629] Пример **378**, **379** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **220**, кроме того, что использовали DIPEA/ДМФА на предпоследней стадии вместо K_2CO_3. NH_4OH использовали в качестве модификатора для последней стадии очистки.

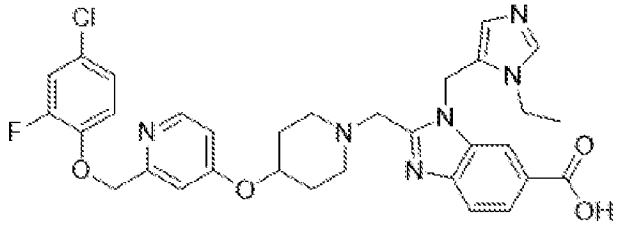
[00630] Пример **288** синтезировали из **206b** методиками аналогичными тому, как описано в примере **220**. 4 N HCl в диоксане использовали для удаления группы Boc (Стадия C) вместо ТФУ. Пример **294** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **288**. Мезилатный аналог **57f** , полученный из **145e**использовали на предпоследней стадии.

[00631] Пример **290** синтезировали из метил-6-гидроксипиколината и *трет*-бутил(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата как описано в примере **271**, стадиях A- B с последующим получением, как указано в примере **220**, стадиях A-E. Пример **291** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **290**.

[00632] Пример **224** синтезировали из **157a** методиками аналогичными тому, как описано в примере **155**, стадиях E и F.

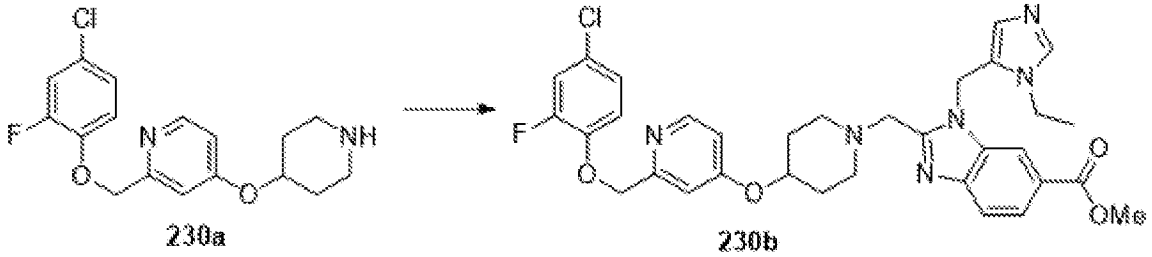
[00633] Пример **227** является побочным продуктом последней стадии гидролиза примера **168**.

Пример 230. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (230)



230

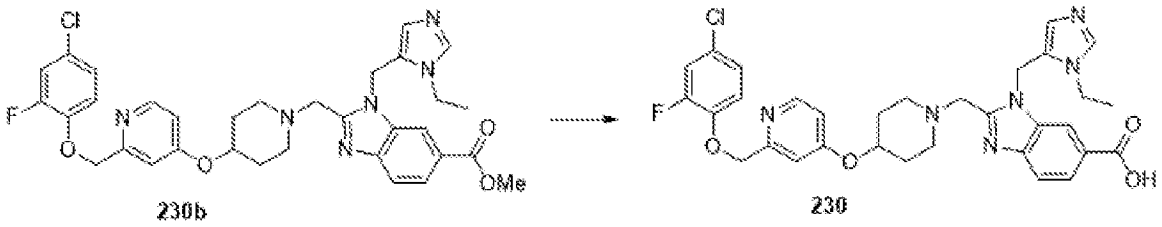
Стадия A. Метил-2-((4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (230b)



230a 230b

[00634] Раствор **230a** (получали методиками аналогичными тому, как описано для **145d**, 19,0 мг, 0,056 ммоль), **57f** (25,2 мг, 0,056 ммоль) и DIPEA (0,02 мл, 1,13 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (3 мл x 2), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**230b**) (7,6 мг, 21%) в виде бледно-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=633,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (230)



230b 230

[00635] Раствор **230b** (7,6 мг, 0,012 ммоль) и LiOH (2,5 мг, 0,060 ммоль) в ТГФ:MeOH:H_2O=2:1:1 (0,4 мл) перемешивали при 30 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли водой до 1 мл и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-50% CH_3CN в H_2O, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**230**) (8,7 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=619,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,11 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=11,0, 2,2 Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,11 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,06 (шир. с, 1H), 4,50 (шир. с, 2H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 2H), 2,22-2,30 (м, 2H), 2,06 (шир. с, 2H), 1,59 (т, J=7,3 Гц, 3H).

[00636] Примеры **259**, **267** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **230**.

[00637] Пример **250** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **230**, с последней стадией очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0,05% NH_4OH в качестве модификатора.

[00638] Примеры **336**, **344**, **345**, **362**, **365** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **250**. Пример **346** является побочным продуктом, выделенным на последней стадии синтеза примера **345**. Пример **364** синтезировали из **274c** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **250**.

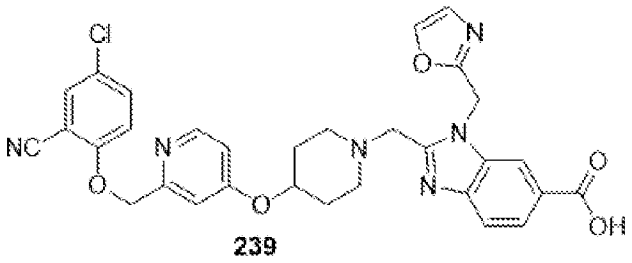
[00639] Пример **277** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **230**, причем продукт последней стадии очищали посредством хроматографии на колонке с нормально-фазовым силикагелем.

[00640] Пример **302**, **335**, **337** и **363** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **277**.

[00641] Пример **231** синтезировали из 4-(3-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидина (следуя методикам, аналогичным **145d**) и **57f** как описано в примере **155**, стадиях E и F.

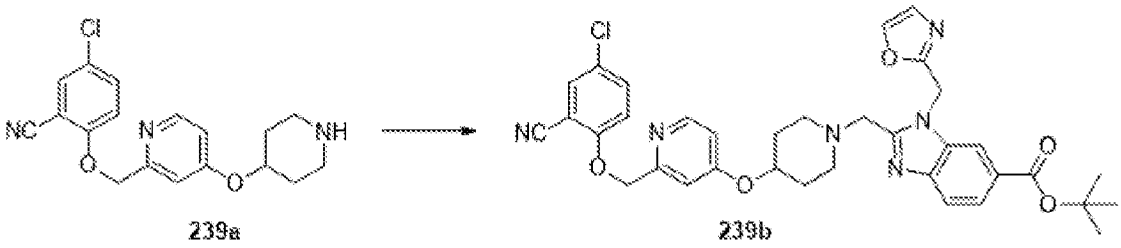
[00642] Примеры **242** и **243** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **231**.

Пример 239. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-изоцианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (239)



239

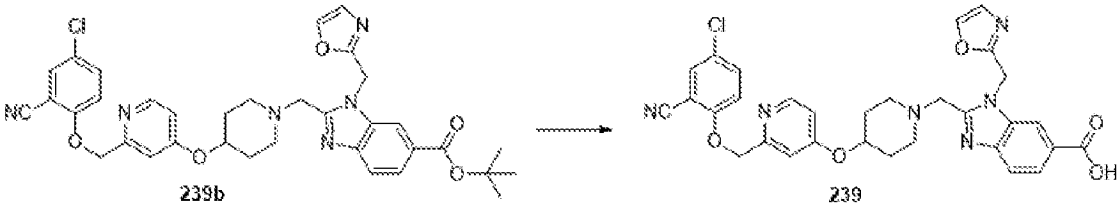
Стадия A. *трет*-бутил-2-((4-((2-((4-хлор-2-изоцианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (239b)



239a 239b

[00643] Раствор **239a** (получали методиками аналогичными тому, как **145d**, 13,0 мг, 0,038 ммоль), *трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (13,2 мг, 0,038 ммоль) и DIPEA (132,0 мкл, 0,76 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (3 мл x 2), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 80-100% EtOAc/гексаны, затем 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**239b**) (20,9 мг, 84%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=655,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-изоцианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (239)



239b 239

[00644] Раствор **239b** (20,9 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) и ТФУ (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли водой до 1 мл и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-60% CH_3CN в H_2O, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**239**) (22,7 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=599,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,57 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,1

Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,19 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,06 (шир. с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,37-3,48 (м, 2H), 2,28-2,39 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 2H).

[00645] **Примеры 240**, **241**, **258**, **265**, **266** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **239**. Примеры **268**, **269**, **270** синтезировали из соответствующих аналогов**198c** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **239.**

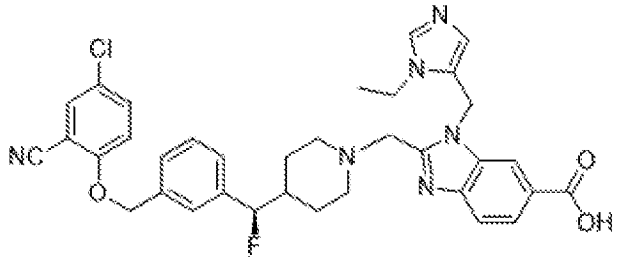
[00646] Примеры **251**, **252**, **253** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **198**, стадиях A-C с последующим получением, как указано в примере **219**, стадиях A-B.

[00647] Пример **254** синтезировали из метил-3-гидроксибензоата и *трет*-бутил(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата методиками, аналогичными тому, как описано в примере **145**, стадиях A-D с последующим получением, как указано в примере **155**, стадиях E и F.

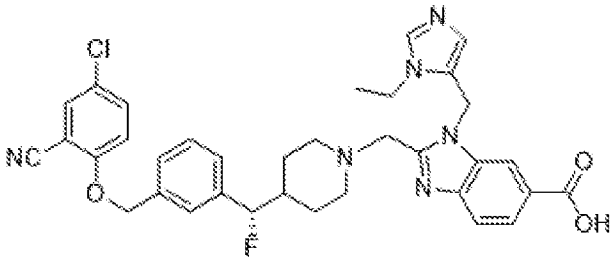
[00648] Пример **255** синтезировали из **157a** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **152**, стадиях C и D.

[00649] Пример **256** синтезировали из **186b** и *m*-бутилэфирного аналога **57f** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **208**, стадиях A и B.

Примеры 260 и 263. (R)-2-((4-((3-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (260) и (S)-2-((4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (263)

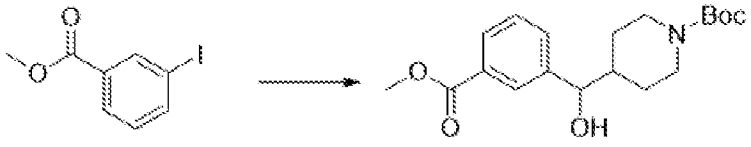


260



263

Стадия A. *трет*-бутил-4-(гидрокси(3-(метоксикарбонил)фенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (260a)

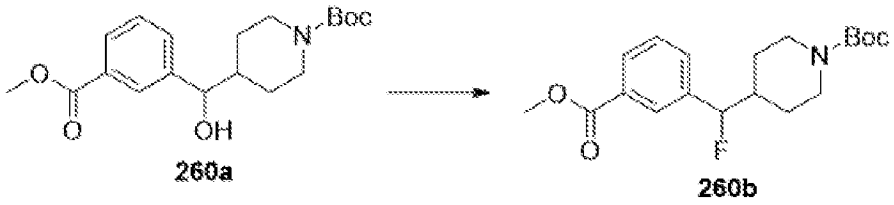


260a

[00650] Раствор метил 3-иодбензоата (3,5 г, 13,4 ммоль) и изопропилмагнийхлорида (2 М в ТГФ) (7,35 мл, 14,7 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) перемешивали при -65°C в течение 0,5 ч. Затем *трет*-бутил (4-формилпиперидин-1-ил)формиат (3,16 г, 14,7 ммоль) добавляли к смеси. После перемешивания при 17°C в

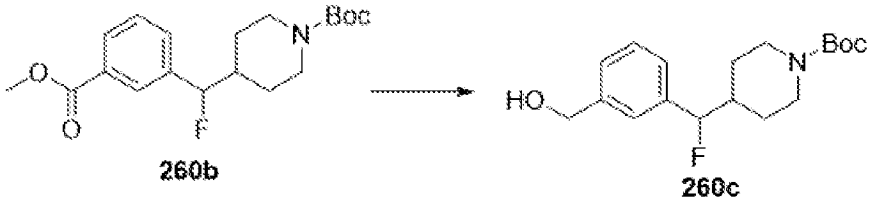
течение 1 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (**260a**) (4,2 г, 85%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=372,2 $[M+Na]^+$.

Стадия B. ***трет*-бутил-4-(фтор(3-(метоксикарбонил)фенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (260b)**



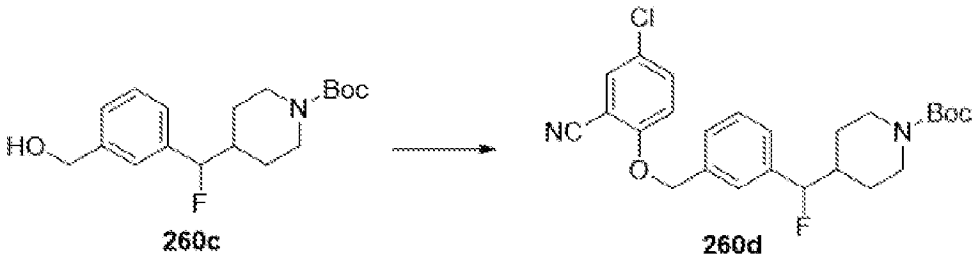
[00651] К раствору **260a** (4,2 г, 12 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (45 мл) добавляли Deoxo-Fluor (3,18 г, 14,4 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После завершения насыщенным к смеси добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия до pH=7 на ледяной бане. Затем реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=8:2) с получением указанного в заголовке соединения (**260b**) (2,8 г, 62%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=374,2 $[M+Na]^+$.

Стадия C. ***трет*-бутил-4-(фтор(3-(гидроксиметил)фенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (260c)**



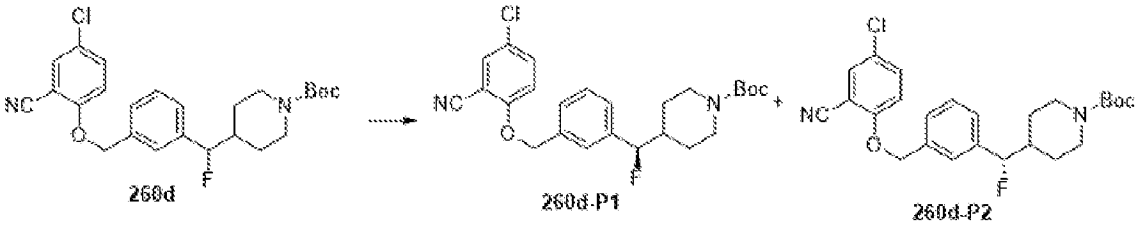
[00652] Раствор **260b** (2,7 г, 7,7 ммоль) и $LiAlH_4$ (440 мг, 11,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили декагидратом сульфата натрия, а осажденные вещества ополаскивали с ТГФ (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (**260c**) (2,1 г, 79%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=346,1 [M+Na].

Стадия D. ***трет*-бутил-4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (260d)**



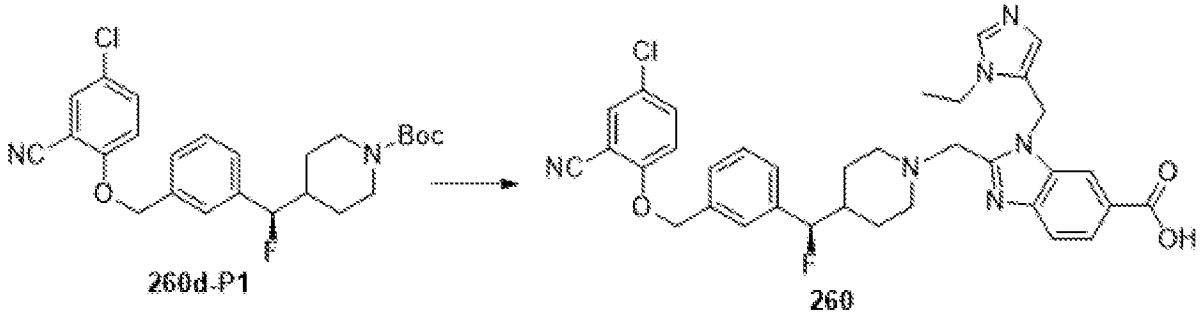
[00653] Раствор **260c** (2,17 г, 6,7 ммоль), 5-хлор-2-гидроксибензонитрила (1,03 г, 6,7 ммоль), PPh_3 (2,64 г, 10,0 ммоль) и DEAD (1,75 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и 25 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (**260d**) (1,5 г, 46%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=481,2 $[M+Na]^+$.

Стадия E. *трет*-бутил(R)-4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (260d-P1) и *трет*-бутил(S)-4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (260d-P2)



[00654] Указанные в заголовке продукты (**260d-P1** и **260d-P2**) получали путем хирального разделения **260d** с помощью UPCC (Daicel CHIRALPAK OJ-3 3 * 150 мм, CO_2/MeOH (0,1%DEA)=85/15) с получением **260d-P1** (130 мг, RT=2,911 мин) и **260d-P2** (140 мг, RT=3,321 мин) в виде бесцветного масла. Стереохимическую конфигурацию **260d-P1 и 260d-P2** произвольно присваивали.

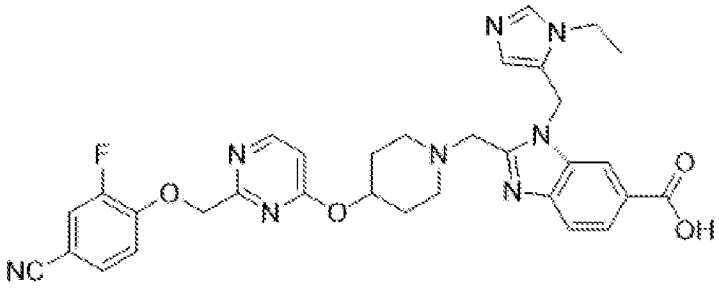
Стадия F. (R)-2-((4-((3-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (260) и (S)-2-((4-((3-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)фенил)фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (263)



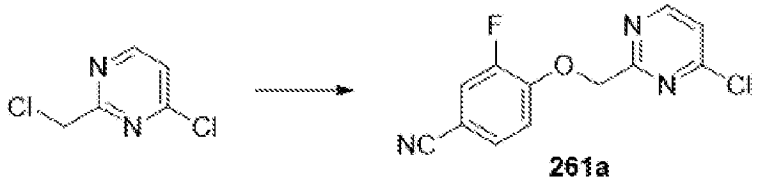
[00655] Указанное в заголовке соединение (**260**) синтезировали аналогично методикам из **260d-P1** как описано в примере **152**, стадии B-D. 1:1 ТГФ:H_2O смесь растворителей использовали на последней стадии. m/z (ИЭР, +ный ион)=641,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J =9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,42-7,54 (м, 3H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,28 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,36 (дд, J=48,0, 8,0 Гц, 1H), 5,28-5,31 (м, 2H), 4,48 (шир. с, 2H), 4,32 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,45-3,63 (м, 2H), 2,73-2,92 (м, 2H), 2,02-2,20 (м, 2H), 1,97 (шир. д, J=15,4 Гц, 1H), 1,44-1,72 (м, 5H).

[00656] Указанное в заголовке соединение (**263**) синтезировали аналогично методикам из **260d-P2** как описано в примере **152**, стадии B-D. 1:1 ТГФ:H_2O смесь растворителей использовали на последней стадии. m/z (ИЭР, +ный ион)=641,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,23 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43-7,49 (м, 3H), 7,22-7,38 (м, 1H), 7,28 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,37 (дд, J=48,0, 8,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,53 (шир. с, 2H), 4,33 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,50-3,68 (м, 2H), 2,79-2,99 (м, 2H), 2,05-2,22 (м, 1H), 1,99 (шир. д, J=13,5 Гц, 1H), 1,45-1,73 (м, 6H).

Пример 261. 2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (261)



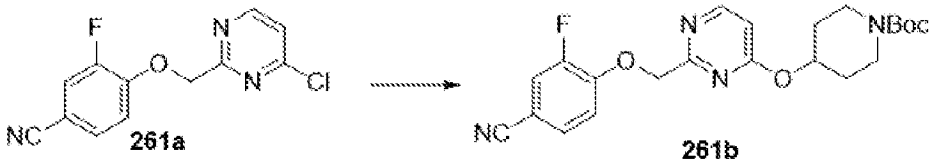
Стадия A. 4-((4-Хлорпиримидин-2-ил)метокси)-3-фторбензонитрил (261a)



261a

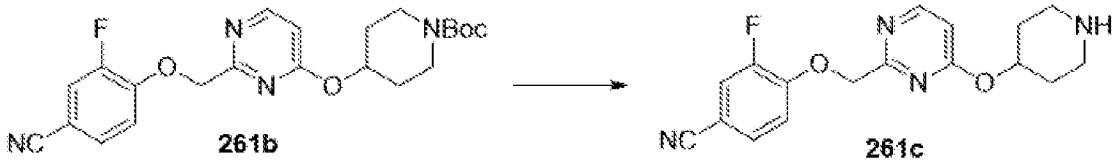
[00657] Смесь 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (81,8 мг, 0,6 ммоль) и 4-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (81 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (4 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (324 мг, 1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч перед тем, как гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили с Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта (**261a**) (93 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=264,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. ***трет*-бутил-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (261b)**



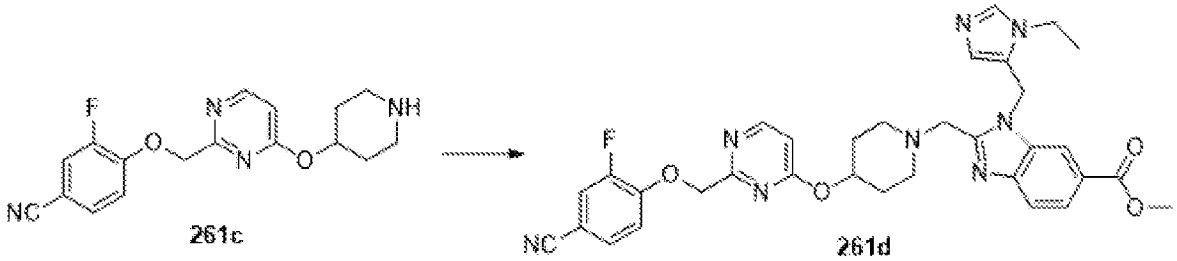
[00658] В реакционный сосуд загружали **261a** (18,7 мг, 0,071 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (17,1 мг, 0,085 ммоль), Cs_2CO_3 (46,2 мг, 0,14 ммоль) и дегазировали Ar с последующим добавлением сухого толуола (4 мл) в атмосфере Ar из баллона. Тот же метод получения использовали для синтеза в отдельном сосуде, содержащем раствор $Pd_2(dba)_3$ (2,9 мг, 0,004 ммоль) и BINAP (4,4 мг, 0,0071 ммоль) в сухом толуоле (2 мл), который нагревали до 110 °C в течение 5 мин, который затем переносили в первый реакционный сосуд с помощью шприца. Полученную реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение ночи. После завершения реакционный раствор удаляли *в вакууме*, а остаток разбавляли EtOAc/H_2O и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта(**261b**) (25 мг, 82%). m/z (ИЭР, +ный ион)=429,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. 3-Фтор-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил (261c)



[00659] **261b** (149 мг, 0,35 ммоль) растворяли в растворе ТФУ (2 мл) в ДХМ (5 мл). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток повторно растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-60% CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**261c**) (117 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=329,3 $[M+H]^+$.

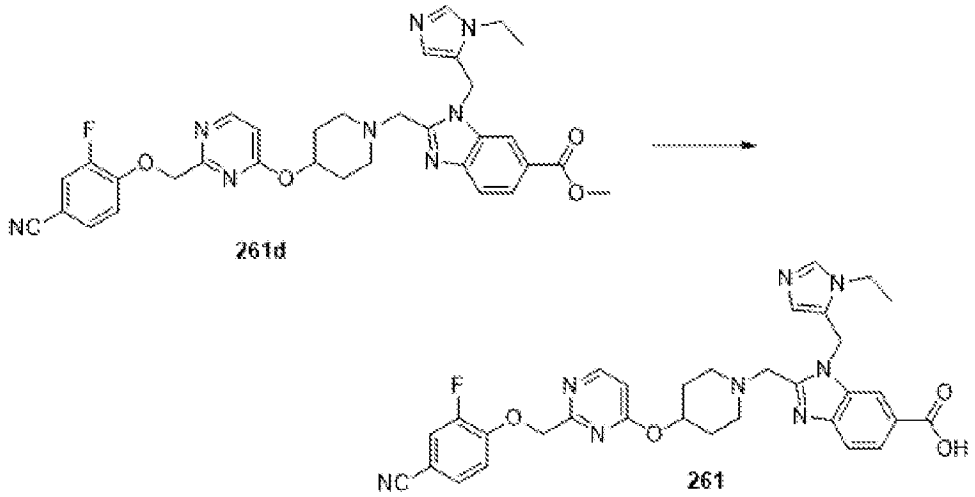
Стадия D. Метил-2-((4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (261d)



[00660] К раствору **261c** (ТФУ соль, 7,3 мг, 0,017 ммоль) и **57f** (6,6 мг, 0,02 ммоль)

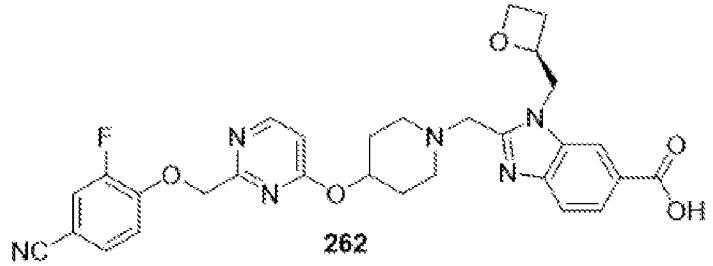
в ДМФА (1 мл) добавляли Et_3N (33,4 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**261d**) (9,2 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=625,3 $[M+H]^+$.

Стадия E. 2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (261)



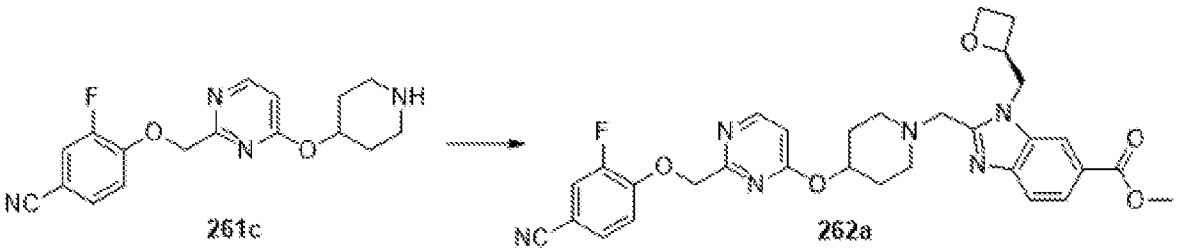
[00661] **261d** (9,2 мг, 0,012 ммоль) растворяли в CH_3CN (0,5 мл) и обрабатывали 2 N NaOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**261**) в виде белого твердого вещества (7,8 мг, 86%). m/z (ИЭР, +ный ион)=611,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,08 (с, 1H), 8,50 (шир. д, J=5,87 Гц, 1H), 8,24 (шир. с, 1H), 8,07 (дд, J=8,80, 1,47 Гц, 1H), 7,85 (шир. д, J=8,44, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,25 (шир. т, J=8,44 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,82 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 4,65-4,74 (м, 2H), 4,57-4,64 (м, 1H), 4,35 (к, J=7,34 Гц, 2H), 3,47-3,58 (м, 2H), 3,33-3,45 (м, 2H), 2,10-2,22 (м, 2H), 1,94-2,10 (м, 2H), 1,57 (т, J=7,34 Гц, 3H).

Пример 262. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (262)



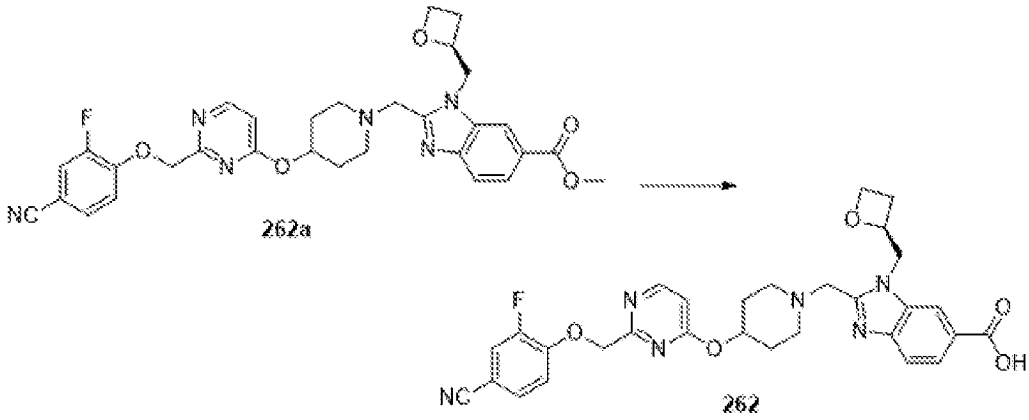
Стадия A. Метил-(S)-2-((4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоксилат **(262a)**



[00662] К раствору **261c** (7,3 мг, 0,017 ммоль) и **1h** (5,8 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли Et_3N (33,4 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в H_2O, содержащей 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта (**262a**) (11,9 мг, с примесями) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=587,4 $[M+H]^+$.

Стадия B. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (262)



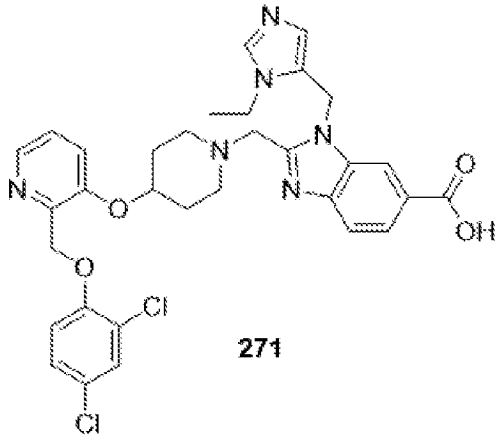
[00663] **262a** (12 мг, 0,017 ммоль) растворяли в CH_3CN (0,5 мл) и обрабатывали 2 N NaOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-75% CH_3CN в H_2O, содержащей 0,05% NH_4OH в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**262**) в виде белого твердого вещества (5,5 мг, 55%). m/z (ИЭР, +ный ион)=573,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,43 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,10 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,22 (т, J=8,44 Гц, 1H), 6,75 (д, J=5,87 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,25 (кд, J=7,07, 2,89 Гц, 1H), 4,96-5,03 (м, 1H), 4,85-4,90 (м, 1H), 4,70 (шир. дд, J =15,41, 2,93 Гц, 1H), 4,64 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,46 (дт, J=9,08, 5,91 Гц, 1H), 4,01 (шир. д, J=13,57 Гц, 1H), 3,90 (шир. д, J=13,57 Гц, 1H), 2,77-2,84 (м, 2H), 2,71-2,77 (м, 1H), 2,49-2,55 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 2H), 1,68-1,77 (м, 2H).

[00664] Пример **374** синтезировали из 4-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиримидина методиками, аналогичными тому, как описано в примере **262**.

[00665] Примеры **296**, **315**, **328**, **331**, **339**, **343** синтезировали методиками,

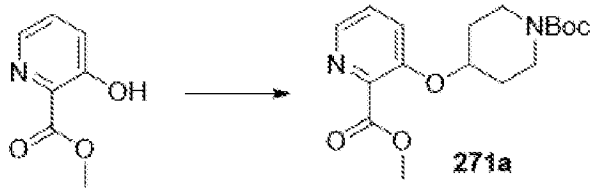
аналогичными тому, как описано в примере **262**.

Пример 271. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (271)



271

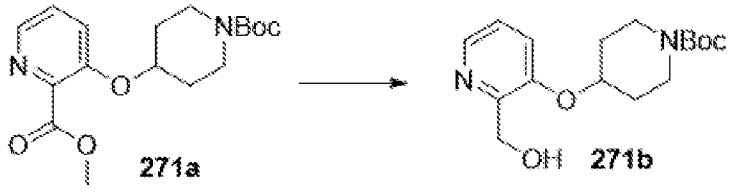
Стадия A. Метил-3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиколинат (271a)



271a

[00666] Раствор метил-3-гидроксипиридин-2-карбоксилата (1,5 г, 9,8 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,97 г, 9,8 ммоль), PPh_3 (3,86 г, 14,7 ммоль) и DEAD (2,56 г, 14,7 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 17 °C в течение 11 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=7:3) с получением неочищенного продукта (**271a**) (5,1 г), который содержал некоторое количество PPh_3O в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (271b)

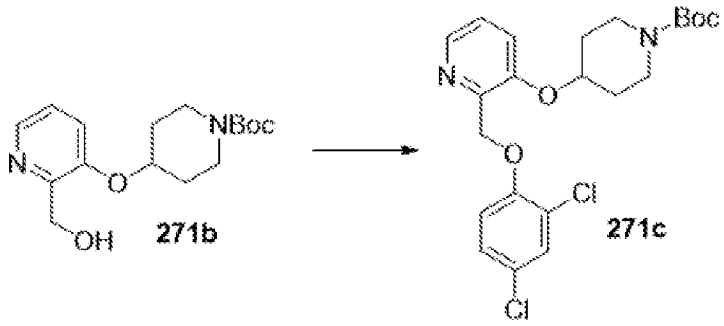


271a **271b**

[00667] Раствор неочищенного **271a** (5,1 г) и $LiBH_4$ (330 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ/MeOH (50 мл/10 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили декагидратом сульфат натрия и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку дополнительно ополаскивали с ТГФ (100 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали

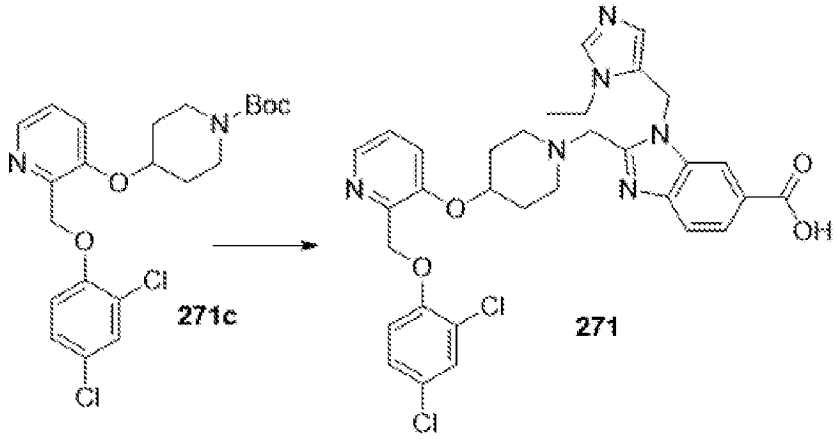
обращенно-фазной ВЭЖХ (27% CH_3CN в H_2O, с 0,05% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**271b**) (1,3 г, 26,3%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=309,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (271c)



[00668] Раствор **271b** (303 мг, 1,02 ммоль), 2,4-дихлорфенола (167 мг, 1,02 ммоль), PPh_3 (403 мг, 1,54 ммоль) и DEAD (268 мг, 1,54 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Затем полученную смесь перемешивали при 17 °C в течение ночи. После завершения реакционный раствор разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (**271c**) (180 мг, 38%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=453,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (271)



[00669] Указанное в заголовке соединение **271** синтезировали аналогично методикам из **271c** как описано в примере **152**, стадиях B-D. 1:1 ТГФ:H_2O смесь растворителей использовали на последней стадии. m/z (ИЭР, +ный ион)=635,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,23 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,6, 4,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,35 (к, J=7,3

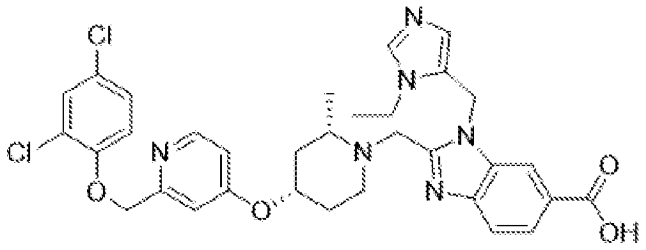
Гц, 2H), 3,50-3,70 (м, 5H), 2,28-2,40 (м, 2H), 2,12-2,27 (м, 2H), 1,57 (т, J=7,3 Гц, 3H).

[00670] Пример **286** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **271**.

[00671] Пример **272** синтезировали аналогично методикам из метил-2-гидроксибензоата как описано в примере **271**, стадии A, затем как описано в примере **60**, стадиях D и E с последующим получением, как указано в примере **106**, стадиях D-F.

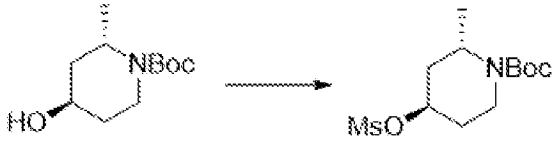
[00672] Пример **284** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **272**.

Пример 274. 2-(((2S,4S)-4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (274)



274

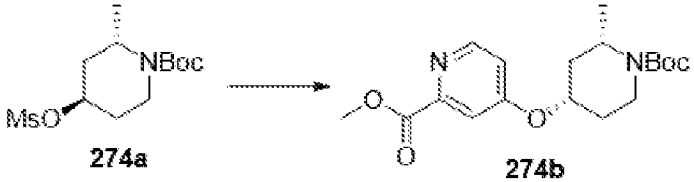
Стадия A. *трет*-бутил-(2S,4R)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (274a)



274a

[00673] К смеси *трет*-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,86 ммоль), DIPEA (960 мг, 7,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор метансульфоновый ангидрид (809 мг, 4,64 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (40 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (**274a**) (550 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=316,1 $[M+Na]^+$.

Стадия B. Метил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)пиколинат (274b)

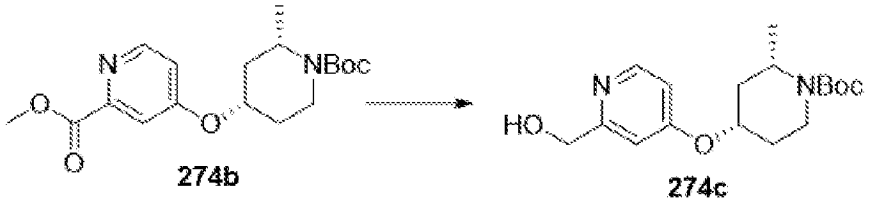


274a 274b

[00674] Смесь **274a** (460 мг, 1,55 ммоль), метил-4-гидроксипиридин-2-карбоксилата (238 мг, 1,55 ммоль), Cs_2CO_3 (608 мг, 1,86 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 90 °C

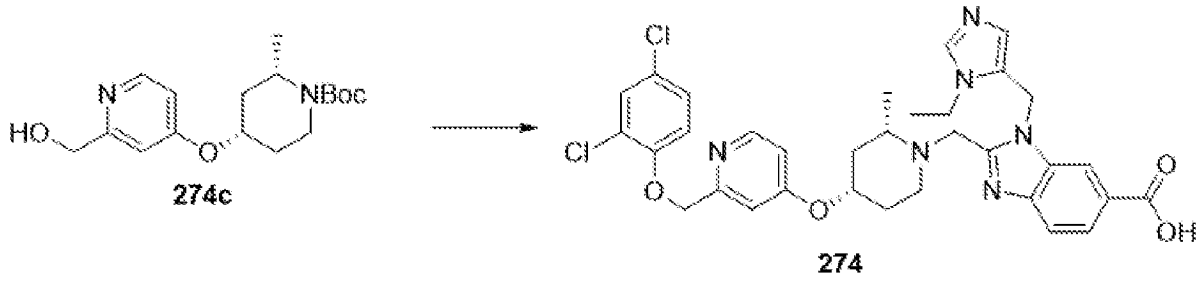
в течение 3 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой промывали H_2O (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, очищали препаративной ТСХ (EtOAc/петролейный эфир=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (**274b**) (317 мг, 52,4%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=351,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (274c)



[00675] Смесь **274b** (300 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1 мл, 1,03 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и гасили $Na_2SO_4.10H_2O$. После перемешивания при 20 °C в течение 30 мин, реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (**274c**) (229 мг, 75%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=323,1 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-(((2S,4S)-4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (274)



[00676] Указанный в заголовке продукт (**274**) синтезировали аналогично методикам из **274c** как описано в примере **220**, стадиях A-E. ДМФА использовали в качестве растворителя со второй до последней стадии m/z (ИЭР, +ный ион)=649,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м. д. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 9,10 (д, J=1,47 Гц, 1 H) 8,57 (д, J=6,60 Гц, 1H) 8,22 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,45 Гц, 2H), 7,32-7,41 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,22 Гц, 1H), 5,95 (шир. д, J=3,42 Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,76 (шир. д, J=15,16 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,34 Гц, 2H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,23 -3,31 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,17-2,41 (м, 2H), 1,66-1,82 (м, 2H), 1,62 (т, J=7,34 Гц, 3H), 1,40 (д, J=6,11 Гц, 3H).

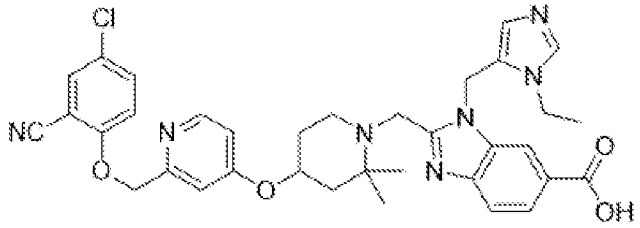
[00677] Примеры **283** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **274**. Пример **295** синтезировали из *трет*-бутил(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата методиками, аналогичными тому, как описано в примере

274. $LiBH_4$ использовали в качестве восстанавливающего агента на стадии C. Для очистки всех этих соединений на последней стадии использовали колонку с силикагелем или препаративную ТСХ.

[00678] Пример **366** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **274**, с последней стадией очистки с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (NH_4OH в качестве модификатора).

[00679] Пример **275** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **145**.

Пример 276. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (276)



276

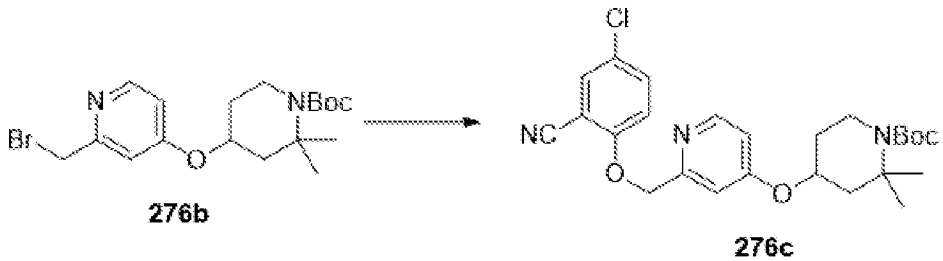
Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-(бромметил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (276b)



276a 276b

[00680] К раствору **276a** (получали методиками аналогичными тому, как **145a**, 70,7 мг, 0,21 ммоль), PPh_3 (82,7 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (2,1 мл) добавляли CBr_4 (105 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 5-40% ацетона в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**276b**) (57,7 мг, 69%) в виде бледно-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=399,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (276c)

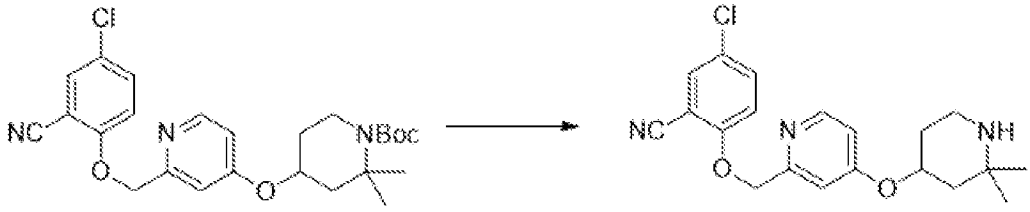


276b 276c

[00681] К раствору **276b** (57,7 мг, 0,14 ммоль) и 5-хлор-2-гидроксибензонитрила (44,4 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (0,72 мл) добавляли Cs_2CO_3 (118 мг, 0,36 ммоль).

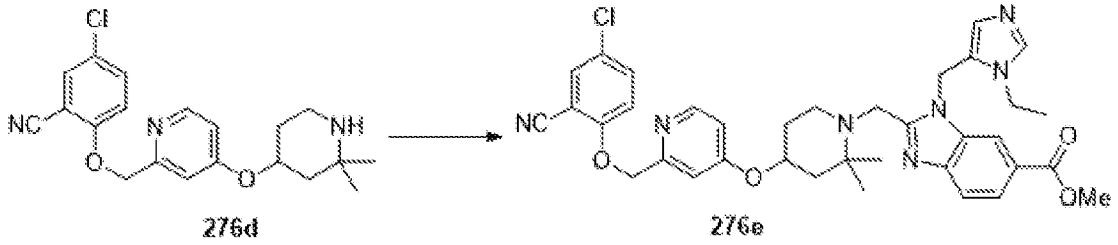
Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 20-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**276c**) (53,8 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=472,4 $[M+H]^+$.

Стадия C. 5-Хлор-2-((4-((2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)метокси)бензонитрил (276d)



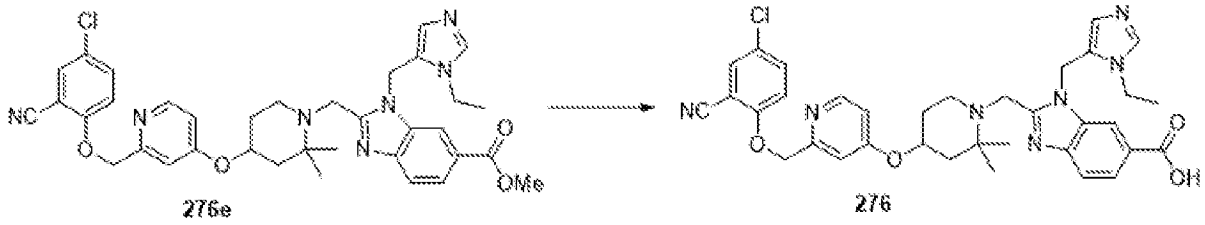
[00682] Раствор **276c** (53,8 мг, 0,114 ммоль) в ДХМ (1,14 мл) и ТФУ (0,57 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли EtOAc (3 мл). Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**276d**) (20 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=372,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. Метил-2-((4-((2-((4-хлор-2-цианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (276e)



[00683] Раствор **276d** (20,0 мг, 0,054 ммоль), **57f** (46,2 мг, 0,10 ммоль) и Et_3N (75 мкл, 0,54 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) перемешивали при 80 °C. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (3 мл x 2), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**276e**) (9,2 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=668,4 $[M+H]^+$.

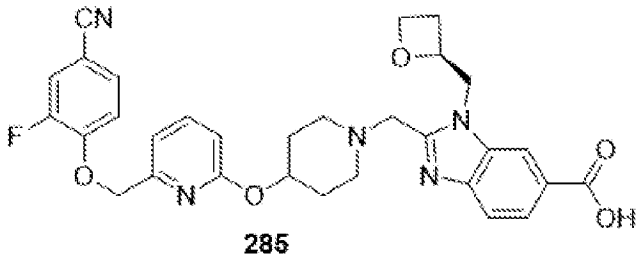
Стадия E. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-цианофенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (276)



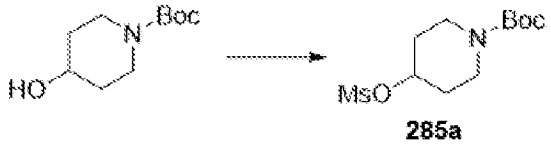
[00684] Раствор **276e** (9,2 мг, 0,014 ммоль) и LiOH (1,7 мг, 0,041 ммоль) в ТГФ:MeOH:H_2O=2:1:1 (0,4 мл) перемешивали при 30 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли водой до 1 мл и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 15-40% CH_3CN в H_2O, с 0,1% ТФУ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**276**) (5,8 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,07 (с, 1H), 8,49 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,87-5,98 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,96-5,03 (м, 1H), 4,61 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,40 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,17-4,28 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,05-3,17 (м, 1H), 2,25 (дд, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 2,15-2,21 (м, 1H), 1,92-2,00 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,62 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,42 (с, 3H). m/z (ИЭР, +ный ион)=654,5 $[M+H]^+$.

[00685] Примеры **278** и **279** синтезировали из метил-5-((диэтоксифосфорил)метил)оксазол-2-карбоксилата и *трет*-бутил(S)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата методиками аналогичными тому, как описано в примере **106**, стадии A, затем примере **128**, стадии B-C ($LiBH_4$ использовали на стадии C) с последующим получением, как указано в примере **220**, стадиях A-E. Хиральное разделение выполняли после стадии B примера **220**.

Пример 285. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (285)

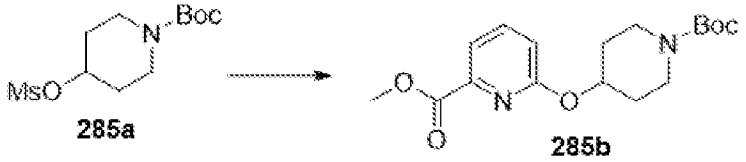


Стадия A. *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (285a)



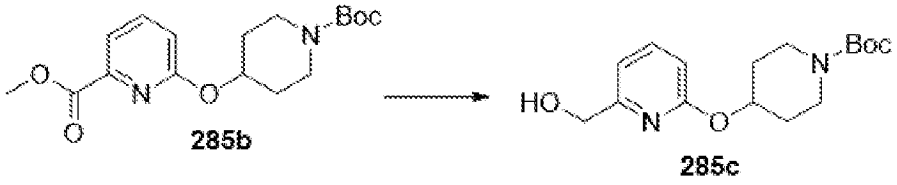
[00686] К раствору *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (8 г, 0,0396 моль), метансульфонового ангидрида (17,25 г, 0,099 моль) в ДХМ (100 мл) добавляли DIPEA (20,47 г, 0,1584 моль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**285a**) (10 г) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=302,1 $[M+Na]^+$.

Стадия B. Метил-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)пиколинат (285b)



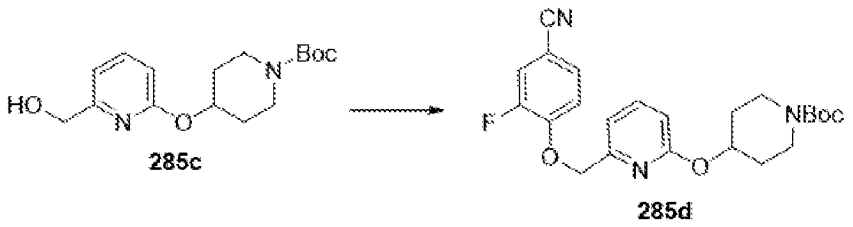
[00687] К раствору **285a** (5,03 г, 17,9 ммоль), метил-6-гидроксипиколината (2,5 г, 16,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (15,93 г, 48,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 10 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=6:1) с получением указанного в заголовке соединения (**285b**) (2,1 г, 36%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,2 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (285c)



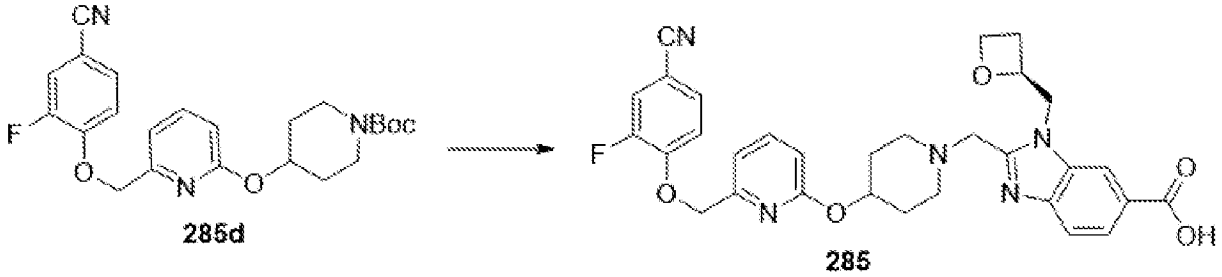
[00688] В колбу загружали **285b** (2,1 г, 6,2 ммоль) и добавляли $LiAlH_4$ (1 М в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (**285c**) (1,0 г, 52%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=309,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-((6-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (285d)



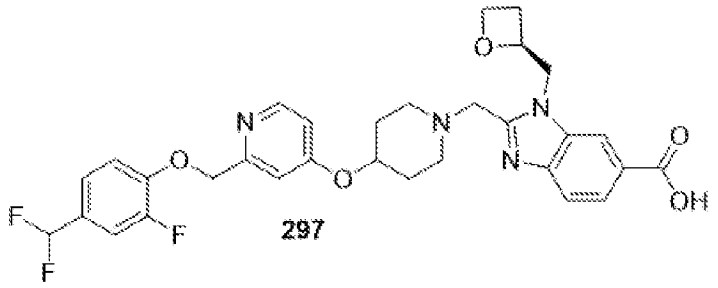
[00689] К раствору **285c** (100 мг, 0,32 ммоль), 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (45 мг, 0,32 ммоль), PPh_3 (128 мг, 0,49 ммоль)) в безводном ДХМ (1,6 мл) при 0 °C медленно добавляли N-({[(4-хлорфенил)метокси]карбонил}имино)[(4-хлорфенил)метокси]формамид (DCAD) (179 мг, 0,49 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и образовался белый осадок. Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке продукта(**285d**) (140 мг, 100%). m/z (ИЭР, +ный ион)=450,3 $[M+Na]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (285)



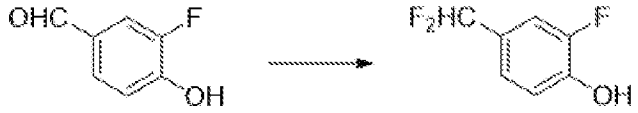
[00690] Указанный в заголовке продукт (**285**) синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **198**, стадии C-E. m/z (ИЭР, +ный ион)=572,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,31 (с, 1H), 7,97 (шир. дд, J=8,44, 1,10 Гц, 1H), 7,63-7,71 (м, 2H), 7,57 (шир. дд, J=10,82, 2,02 Гц, 1H), 7,50 (шир. д, J=8,44 Гц, 1H), 7,33 (шир. т, J=8,44 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,34 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,07 Гц, 1H), 5,23-5,30 (м, 3H), 5,02-5,07 (м, 1 H) 4,93-4,85 (м, 1 H), 4,72 (шир. дд, J=15,41, 2,57 Гц, 1H), 4,65 (шир. дд, J=13,76, 7,89 Гц, 1H), 4,47 (дт, J=9,08, 5,91 Гц, 1H), 3,90-4,07 (м, 2H), 2,77-2,90 (м, 3H), 2,40-2,57 (м, 3H), 1,97-2,04 (м, 2H), 1,73-1,85 (м, 2 H).

Пример 297. (S)-2-((4-((2-((4-(Дифторметил)-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (297)



297

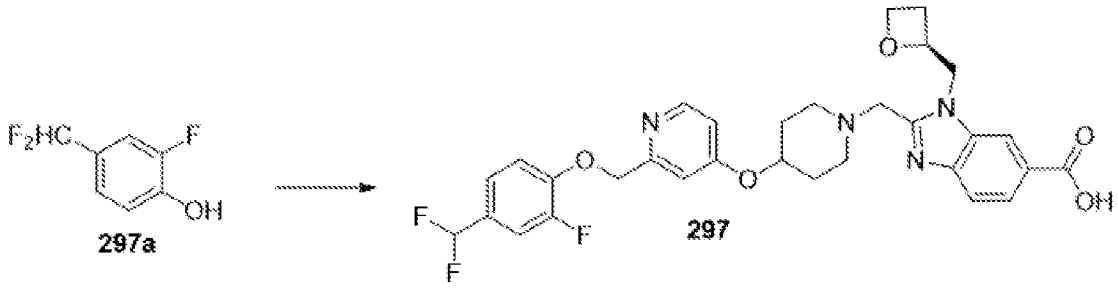
Стадия A. 4-(Дифторметил)-2-фторфенол (297a)



297a

[00691] К раствору 3-фтор-4-гидроксибензальдегида (3 г, 21,4 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (107 мл) при 0 °C по каплям добавляли Deoxo-Fluor (15,8 г, 32,1 ммоль, 45% в ТГФ). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщ. по каплям $NaHCO_3$, и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-30% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**297a**) (1,88 г, 54%) в виде бесцветного масла. Маточный раствор **297a** в толуоле (18,8 мл, 100 мг/мл) получали и хранили в морозильной камере для дальнейшего использования. m/z (ESI, -ve ion)=161,1 $[M - H]^-$.

Стадия B. (S)-2-((4-((2-((4-(Дифторметил)-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (297)

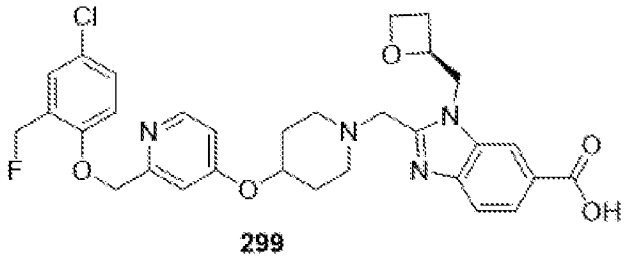


297a

297

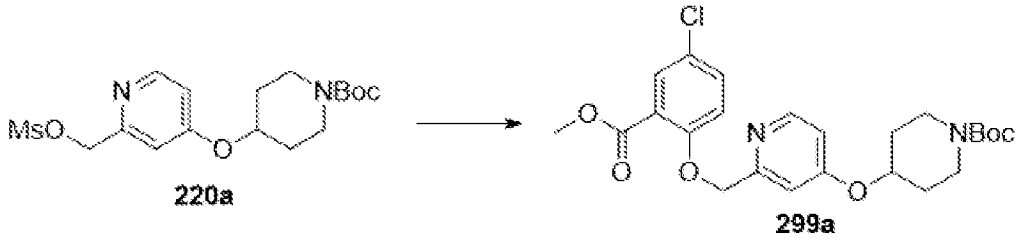
[00692] Указанный в заголовке продукт (**297**) получали из **297a** методиками аналогичными тому, как описано в примере **277**. m/z (ИЭР, +ный ион)=597,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,79 (дд,=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 2H), 7,07 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (т, J=40,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,08 (кд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 4,78 (дд, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,54-4,60 (м, 1H), 4,46-4,52 (м, 1H), 4,37 (дт, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,79 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,74-2,81 (м, 1H), 2,66-2,74 (м, 2H), 2,34-2,45 (м, 3H), 1,91-1,98 (м, 2H), 1,58-1,68 (м, 2H).

Пример 299. (S)-2-((4-((2-((4-Хлор-2-(фторметил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (299)



299

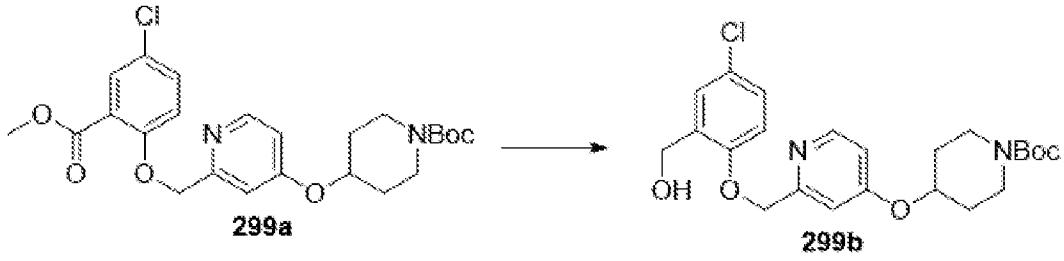
Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-((4-хлор-2-(метоксикарбонил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (299a)



220a 299a

[00693] Раствор **220a** (1,0 г, 2,6 ммоль), метил-5-хлор-2-гидроксибензоата (490 мг, 2,6 ммоль) и K_2CO_3 (2,54 г, 7,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 50 °C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (**299a**) (1,0 г, 77%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=477,1 $[M+H]^+$.

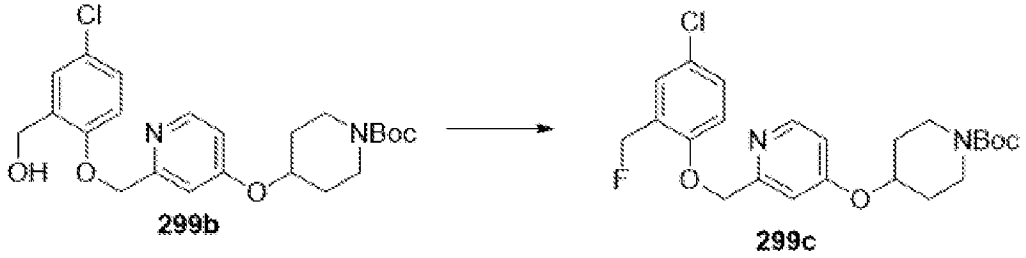
Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-((4-хлор-2-(гидроксиметил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (299b)



299a 299b

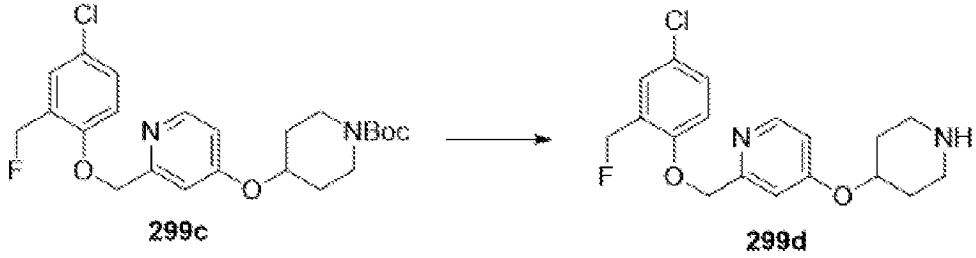
[00694] Раствор **299a** (1,0 г, 2,1 ммоль) и $LiAlH_4$ (240 мг, 6,3 ммоль) в ТГФ (12 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили декагидратом сульфат натрия, фильтровали и фильтр-прессную лепешку ополаскивали ДХМ (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EA =1:1) с получением указанного в заголовке соединения (**299b**) (712 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=449,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((4-хлор-2-(фторметил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (299c)



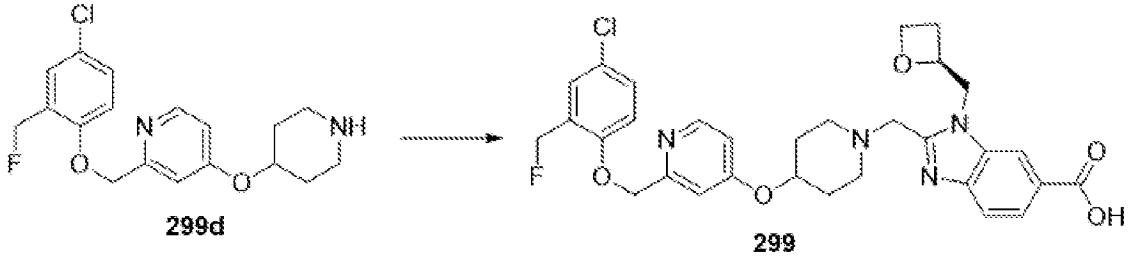
[00695] К смеси **299b** (200 мг, 0,445 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DAST (144 мг, 0,891 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и H_2O (5 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный эфир=1: 5) с получением указанного в заголовке продукта (**299c**) (90 мг, 53,8%) в качестве масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=451,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-((4-Хлор-2-(фторметил)фенокси)метил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин (299d)



[00696] К смеси **299c** (120 мг, 0,266 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (0,33 мл, 1,33 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**299d**) (90 мг) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=351,2 $[M+H]^+$.

Стадия E. (S)-2-((4-((2-((4-Хлор-2-(фторметил)фенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (299)

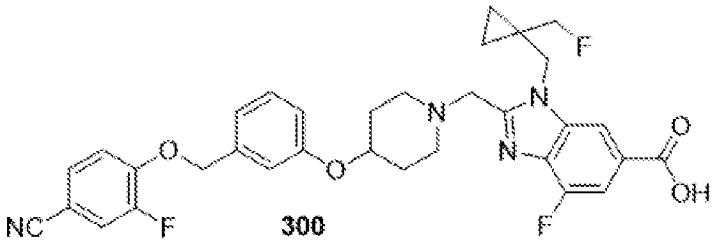


[00697] Указанный в заголовке продукт (**299**) синтезировали из **299d** методиками аналогичными тому, как описано в примере **72**, стадиях F и G. m/z (ИЭР, +ный ион)=595,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,35 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (шир. д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (шир. д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,41 (шир. дд, J=8,8, 2,0 Гц,

1H), 7,13 (шир. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (шир. д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (шир. дд, J=5,4, 2,5 Гц, 1H), 5,50 (д, J=48,0 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 5,03-5,12 (м, 1H), 4,73 (шир. дд, J=15,2, 6,9 Гц, 1H), 4,44-4,65 (м, 3H), 4,36 (дт, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 3,73-3,97 (м, 2H), 2,63-2,83 (м, 3H), 2,30-2,47 (м, 3H), 1,87-2,03 (м, 2H), 1,55-1,69 (м, 2H).

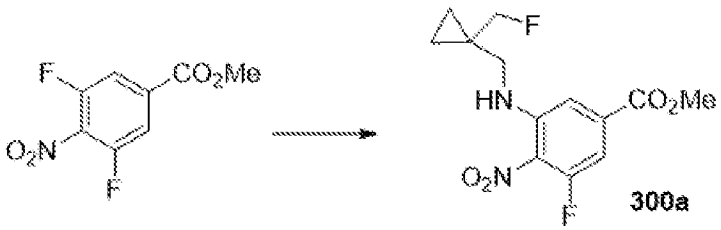
[00698] Примеры **287** и **292** синтезировали методиками аналогичными тому, из **299b** как описано в примере **299**, стадиях D-E. Мезилатный аналог **57f** , полученный из **145е**использовали на предпоследней стадии для **287**.

Пример 300. 2-((4-(3-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (300)



300

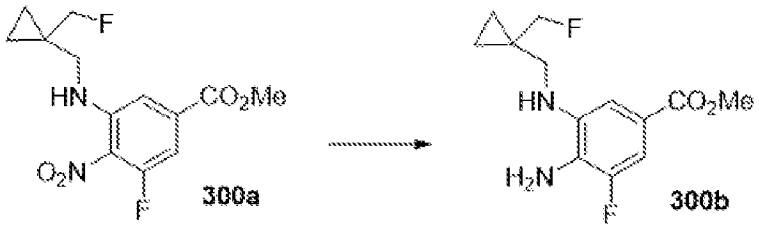
Стадия А. Метил-3-фтор-5-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоат (300a)



300a

[00699] К раствору метил-3,5-дифтор-4-нитробензоата (500 мг, 2,3 ммоль) и соли [1-(фторметил)циклопропил]метанамина и трифторуксусной кислоты (500 мг, 2,3 ммоль) в безводном ДМФА (7,7 мл) добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 0,5 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**300a**) (481 мг, 70%) в виде оранжевого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=301,4 $[M+H]^+$.

Стадия В. Метил-4-амино-3-фтор-5-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (300b)

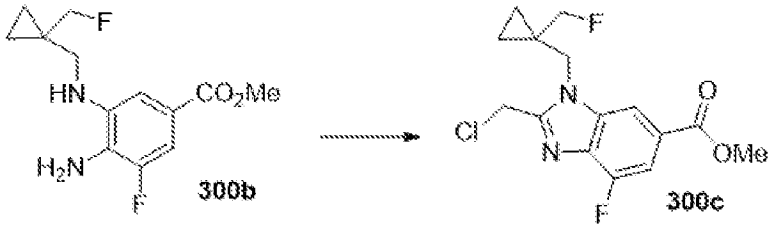


300a **300b**

[00700] 10% Pd/C (33 мг, 0,031 ммоль) добавляли к **300a** (186 мг, 0,62 ммоль) в

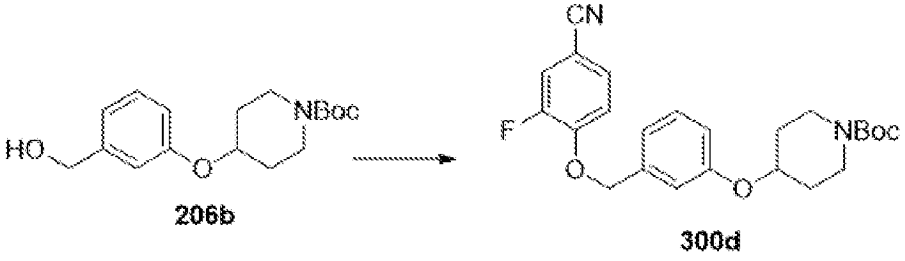
EtOH (6,2 мл) при комнатной температуре. Смесь продували водородом 10 мин, затем перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, ополаскивали с EtOAc и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**300a**) (167 мг). m/z (ИЭР, +ный ион)=271,4 $[M+H]^+$.

Стадия C. Метил-2-(хлорметил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (300c)



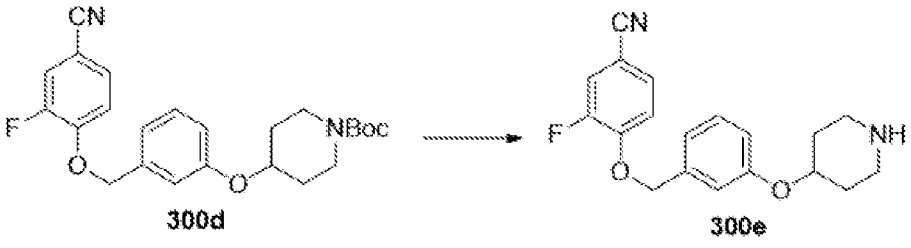
[00701] К раствору неочищенного **300b** (167 мг, 0,62 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (0,25 мл, 287 мг, 1,86 ммоль) в безводном CH_3CN (3,1 мл) при комнатной температуре добавляли PTSA (6 мг, 0,03 ммоль) и нагревали до 60 °C. После перемешивания в течение 30 мин, смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-80% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**300c**) (194 мг, 95% за 2 стадии) в виде светло-коричневого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=329,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (300d)



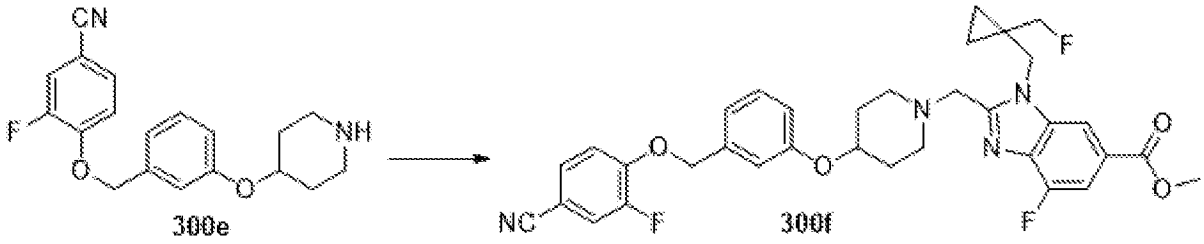
[00702] К раствору **206b** (100 мг, 0,33 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (1,6 мл) при 0°C добавляли PPh_3 (3,29 г, 12,5 ммоль), 3-фтор-4-гидроксибензонитрил (1,36 г, 8,35 ммоль) с последующим добавлением раствора DCAD (2,53 г, 12,5 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (1,6 мл) по каплям. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта(**300d**) (130 мг) с некоторым количеством примесей трифенилфосфиноксида (130 мг). m/z (ИЭР, +ный ион)=449,3 $[M+Na]^+$.

Стадия E. 3-Фтор-4-((3-(пиперидин-4-илокси)бензил)окси)бензонитрил (300e)



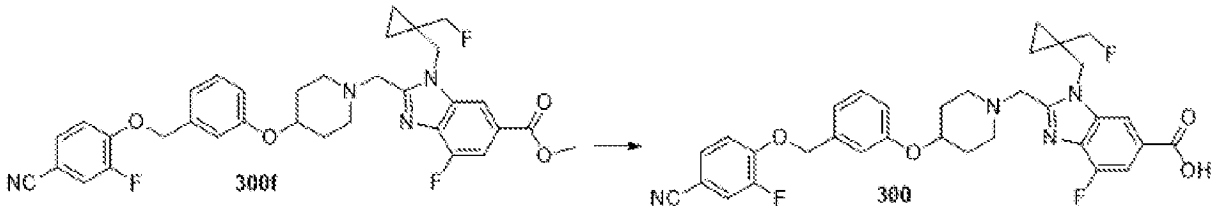
[00703] К раствору **300d** (28 мг, 0,066 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0,66 мл) добавляли ТФУ (0,25 мл, 3,3 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч, смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке (2 мл x 2) с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**300e**) (21 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=327,3 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (300f)



[00704] К раствору неочищенного **300e** (21 мг, 0,066 ммоль) в дихлорэтане (0,66 мл) добавляли **1h** (8 мг, 0,059 ммоль) и DIPEA (0,034 мл, 0,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60 °C. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**300f**) (24 мг, 59% за 2 стадии) в виде светло-коричневого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=619,3 $[M+H]^+$.

Стадия G. 2-((4-(3-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (300)

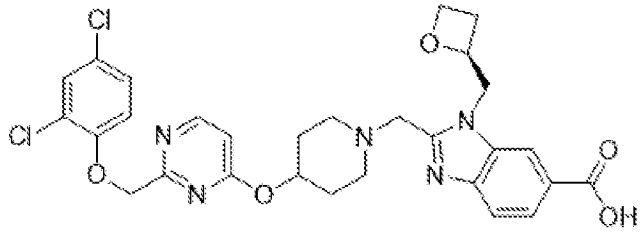


[00705] В колбу загружали **300f** (24 мг, 0,039 ммоль), растворяли в ТГФ/H_2O (1:1, 0,8 мл) при комнатной температуре. $LiOH.H_2O$ (8 мг, 0,19 ммоль) и добавляли несколько капель MeOH к смеси и нагревали до 40 °C. Через 2,5 ч реакционную смесь охлаждали и подкисляли уксусной кислотой до pH=5. Раствор разбавляли EtOAc (3 мл) и промывали солевым раствором (2 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**300**) в виде бесцветной пленки, которую дополнительно лиофилизировали с получением белого твердого вещества (11,6 мг, 49%). m/z (ИЭР, +ный ион)=605,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,16 (д, J=0,73 Гц, 1H), 7,64 (д, J=11,00 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=10,82, 2,02 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,44, 1,47 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,16, 1,65 Гц, 2H), 6,99-7,06 (м, 2 H), 6,92

(дд, J=8,25, 2,38 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,46 (шир. дд, J=7,15, 3,85 Гц, 1H), 4,08-4,22 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,81-2,87 (м, 2H), 2,47-2,54 (м, 2H), 1,98-2,07 (м, 2H), 1,77-1,84 (м, 2H), 0,89 (к, J=5,26 Гц, 2H), 0,77-0,82 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=605,3 $[M+H]^+$.

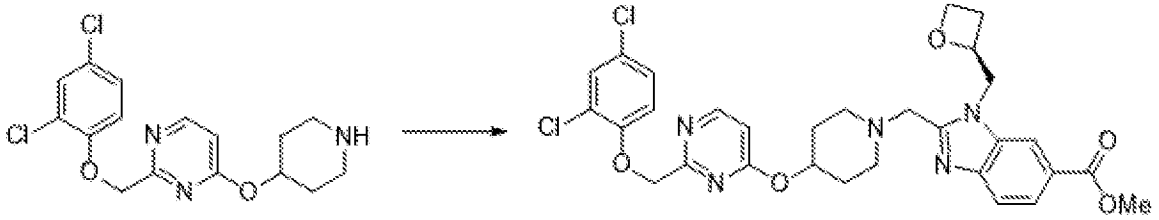
[00706] Примеры **301**, **303**, **310** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **300**, кроме того, что использовали HCl в диоксане для снятия защиты группы Boc на стадии E.

Пример 304. (S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (304)



304

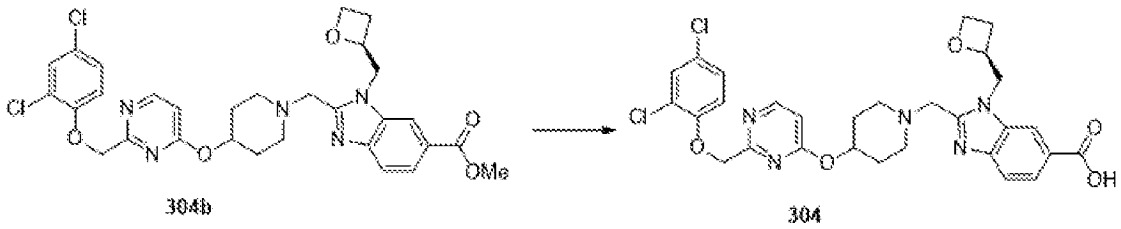
Стадия A. Метил-(S)-2-((4-((2-((2,4-дихлорфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (304b)



304a 304b

[00707] Раствор **304a** (ТФУ соль, получали методиками аналогичными тому, как описано для **261c**, 24,0 мг, 0,051 ммоль), **1h** (18,1 мг, 0,062 ммоль) и DIPEA (170 мкл, 1,03 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (3 мл x 2), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 80-100% EtOAc/геканы, затем 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**304b**) (11,9 мг, 38%) в виде бледно-желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=612,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. (S)-2-((4-((2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (304)



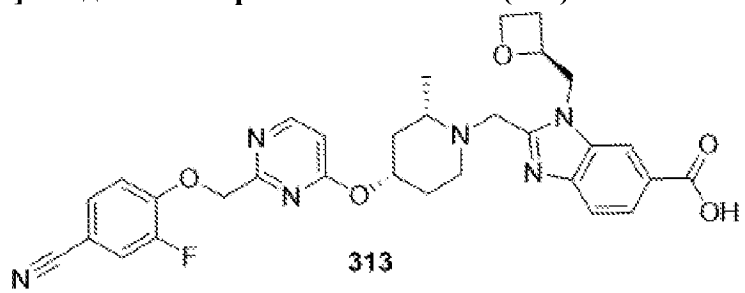
304b 304

[00708] Раствор **304b** (11,9 мг, 0,019 ммоль) и LiOH (4,1 мг, 0,097 ммоль) в ТГФ:MeOH:H_2O=2:1:1 (0,4 мл) перемешивали при 30 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли водой до 1 мл и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 20-45% CH_3CN в H_2O, с 0,05% NH_4OH в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**304**) (10,5 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,49 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,8 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,07 (кд, J=7,2, 3,1 Гц, 1H), 4,85 (дт, J=8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,75 (шир. дд, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,61 (шир. дд, J=15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,46-4,51 (м, 1H), 4,36 (дт, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,76 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,65-2,80 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,50-1,60 (м, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=598,2 $[M+H]^+$.

[00709] Примеры **305**, **306**, **307**, **338**, **340**, **341**, **342**, **348**, **349** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **304**.

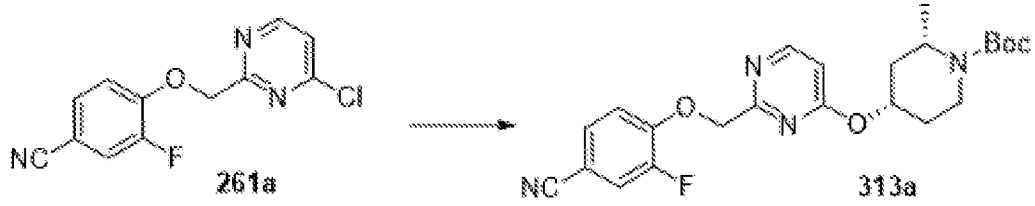
[00710] Пример **369**, **370**, **371**, **373** синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **304**, кроме того, что использовали колонку с силикагелем для очистки на последней стадии.

Пример 313. 2-(((2S,4S)-4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (313)



313

Стадия А. *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (313a)

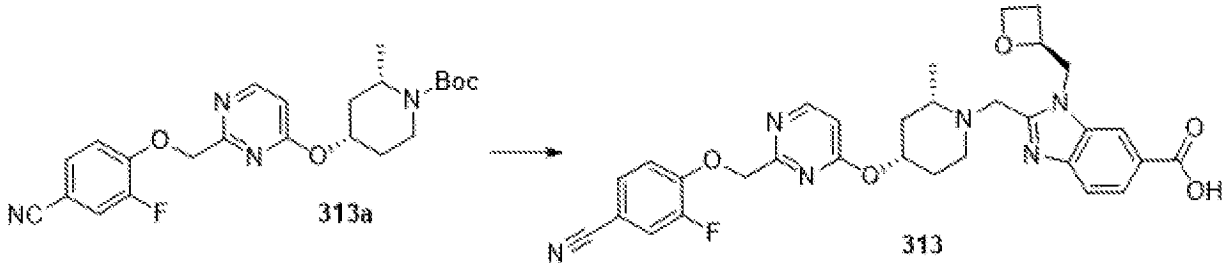


261a 313a

[00711] К раствору **261a** (50 мг, 0,19 ммоль), *трет*-бутил (2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (49 мг, 0,23 ммоль) в безводном толуоле (1,9 мл)

добавляли $Pd_2(dba)_3$ (7,7 мг, 0,0095 ммоль), BINAP (11,8 мг, 0,019 ммоль) и Cs_2CO_3 (124 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре. Смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем нагревали до 90 °C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли H_2O (2 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 мл x 3), а объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**313a**) (89 мг, количественный) m/z (ИЭР, +ный ион)=443,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. 2-(((2S,4S)-4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (313)



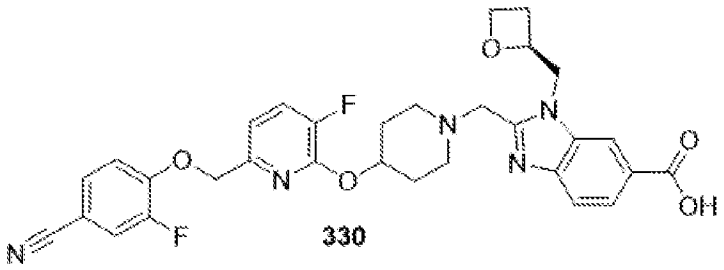
[00712] Указанный в заголовке продукт (**313**) синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **300**, стадиях E-G. m/z (ИЭР, +ный ион)=587,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,42 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,98 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=11,00, 1,96 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,56, 1,59 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,56 Гц, 1H), 6,70 (д, J=5,87 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,24-5,32 (м, 1H), 4,91-4,96 (м, 1H), 4,73 (дд, J=15,53, 5,75 Гц, 1H), 4,56-4,65 (м, 3H), 4,31 (дт, J=9,29, 5,87 Гц, 1H), 3,60 (д, J=13,94 Гц, 1H), 2,70-2,83 (м, 2H), 2,35-2,51 (м, 2H), 2,19 (тд, J=12,23, 1,96 Гц, 1H), 1,82-2,01 (м, 2H), 1,40-1,65 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,11 Гц, 3H).

[00713] Примеры **311**, **312**, **314**, **323**, **324**, **325**, **326**, **327**, **329**, **353**, **375**, **376**, **377** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **313**. HCl в диоксане использовали для удаления группы Boc для примеров **311 и 312**.

[00714] Пример **319** синтезировали из метил-3-гидроксибензоата и *трет*-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата методиками, аналогичными тому, как описано в примере **206**, стадиях A и B с последующим получением, как указано в примере **300**, стадиях D-G.

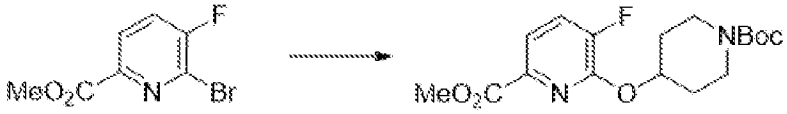
[00715] Пример **320** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **319**.

Пример 330. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (330)



330

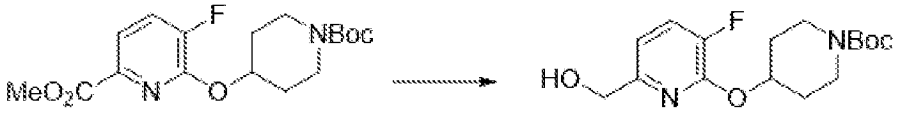
Стадия A. Метил-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-5-фторпиколинат (330a)



330a

[00716] К раствору метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,43 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (103 мг, 0,51 ммоль) в безводном толуоле (4,3 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (17 мг, 0,021 ммоль), BINAP (27 мг, 0,043 ммоль) и Cs_2CO_3 (278 мг, 0,86 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем нагревали до 90 °C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли H_2O (2 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 мл x 3), а объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**330a**) (105 мг, 69%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=377,3 $[M+Na]^+$.

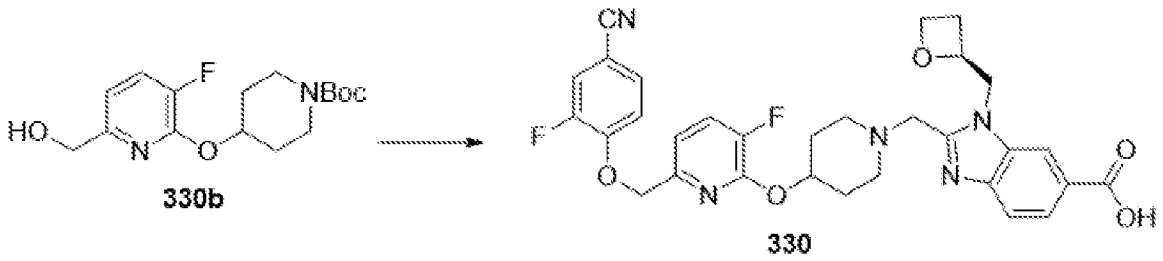
Стадия B. *трет*-бутил-4-((3-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (330b)



330a 330b

[00717] К раствору **330a** (103 мг, 0,29 ммоль) в безводном ТГФ (2,9 мл) добавляли $LiAlH_4$ (0,44 мл, 0,44 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0 °C. Через 0,5 ч EtOAc (3 мл) добавляли по каплям, а реакционную смесь разбавляли полунасыщенным раствором сегнетовой соли (2 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), а объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**330b**) (78 мг, 82%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=349,4 $[M+Na]^+$.

Стадия C. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (330)

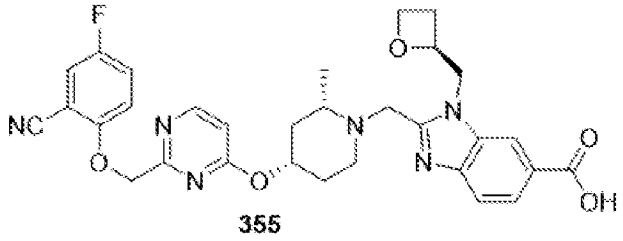


330b 330

[00718] Указанный в заголовке продукт (**330**) синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **300**, стадиях D-G. m/z (ИЭР, +ный ион)=590,3 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,33 (д, J=1,10 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,62, 1,65 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=10,82, 2,02 Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 2 H), 7,34 (т, J=8,44 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,07, 2,93 Гц, 1H), 5,26 (кд, J=7,21, 2,57 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 5,14 (дт, J=7,79, 3,99 Гц, 1H), 4,88 (дд, J=15,41, 7,34 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=15,41, 2,57 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=7,89, 5,87 Гц, 1H), 4,47 (дт, J=9,17, 6,05 Гц, 1H), 3,92-4,08 (м, 2H), 2,78-2,91 (м, 3H) 2,44-2,57 (м, 3H), 2,00-2,07 (м, 2H), 1,79-1,90 (м, 2H).

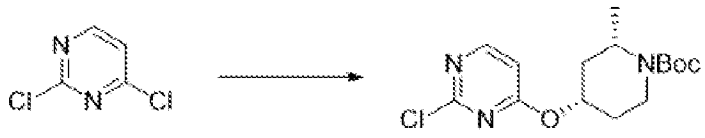
[00719] Пример **347** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **330**.

Пример 355. 2-(((2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (355)



355

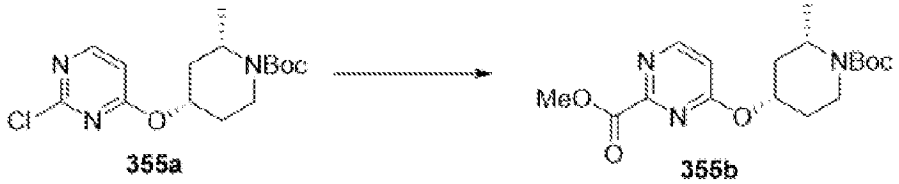
Стадия А. *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (355a)



355a

[00720] К раствору 2,4-дихлорпиримидина (5,20 г, 34,90 ммоль) и *трет*-бутил(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (7,51 г, 34,90 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (17,06 г, 52,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, от 2,5 до 5% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**355a**) (5,65 г, 48%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=328,1 $[M+H]^+$.

Стадия B. Метил-4-(((2S,4S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин-2-карбоксилат (355b)



355a **355b**

[00721] Смесь **355a** (7,20 г, 21,96 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (803,57 мг, 1,10 ммоль), Et_3N (3,06 мл, 21,96 ммоль) в MeOH (70 мл) и ДМСО (35 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм). После завершения реакционную смесь концентрировали, разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 2-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (**355b**) (4,0 г, 52%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=352,2 $[M+H]^+$.

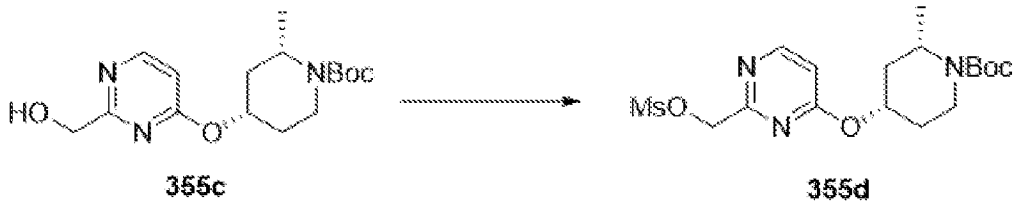
Стадия C. *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (355c)



355b **355c**

[00722] Смесь **355b** (4,50 г, 12,81 ммоль), $CaCl_2$ (1,42 г, 12,81 ммоль) в EtOH (90 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза с последующим добавлением $NaBH_4$ (484,45 мг, 12,81 ммоль) при 0 °C. Оставляли перемешиваться при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением MeOH (50 мл), а затем концентрировали. Полученный остаток разбавляли H_2O (100 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 5-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**355c**) (2,7 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества, m/z (ИЭР, +ный ион)=324,1 $[M+H]^+$.

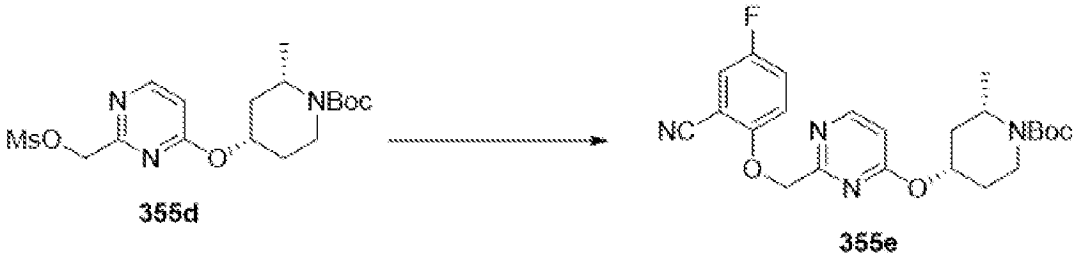
Стадия D. *трет*-бутил-(2S,4S)-2-метил-4-((2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (355d)



355c **355d**

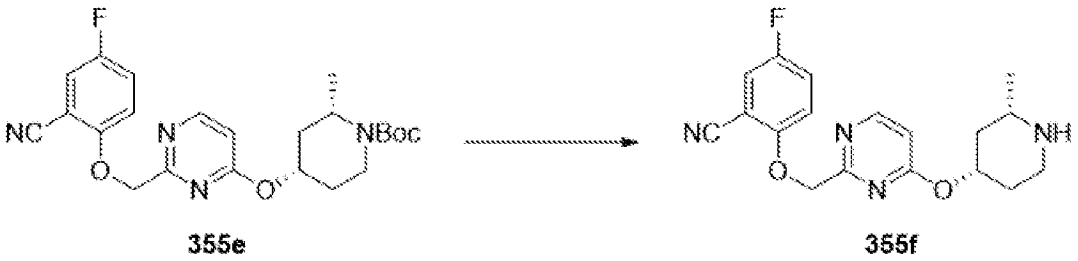
[00723] Et_3N (174 мкл, 1,24 ммоль) и MsCl (57,4 мкл, 0,74 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору **355c** (200,0 мг, 0,062 ммоль) в дихлорметане (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**355d**) (248,0 мг) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=402,3 $[M+H]^+$.

Стадия E. *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (355e)



[00724] К раствору **355d** (248,0 мг, 0,62 ммоль) и 5-фтор-2-гидроксибензонитрила (88,9 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (3,1 мл) добавляли K_2CO_3 (171,0 мг, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**355e**) (164,0 мг, 60%) в виде желтого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=443,4 $[M+H]^+$.

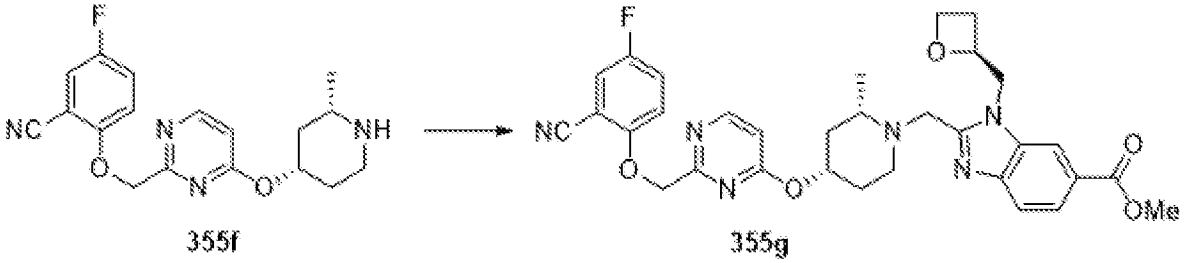
Стадия F. 5-Фтор-2-((4-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил (355f)



[00725] Раствор **355e** (164,0 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (5 мл), солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**355f**) (127 мг) в виде бесцветного масла,

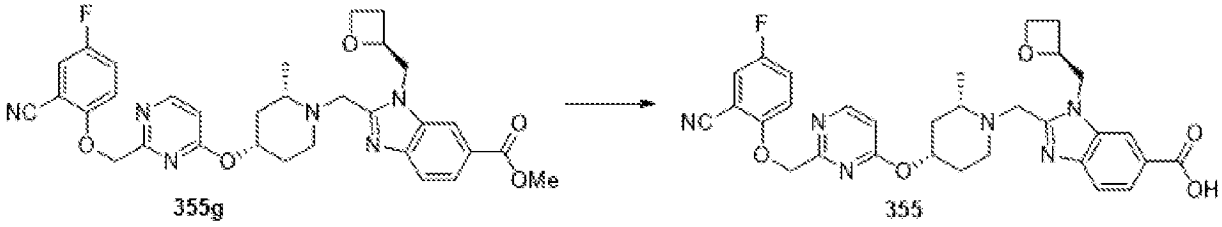
которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=343,4 $[M+H]^+$

Стадия G. Метил-2-(((2S,4S)-4-((2-((2-циано-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (355g)



[00726] Раствор **355d** (127,0 мг, 0,37 ммоль), **1h** (186,0 мг, 0,63 ммоль) и DIPEA (323 мкл, 1,85 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) перемешивали при 70 °C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (10 мл x 2), солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% ацетона в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**355g**) (160,0 мг, 72%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=601,3 $[M+H]^+$.

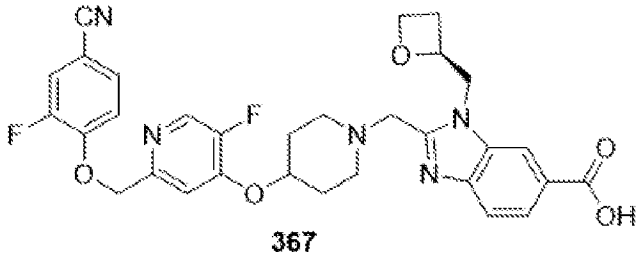
Стадия H. 2-(((2S,4S)-4-((2-((2-Циано-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (355)



[00727] Раствор **355g** (160,0 мг, 0,27 ммоль) и LiOH (112,0 мг, 2,66 ммоль) в ТГФ:MeOH:H_2O=2:1:1 (12 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (0,16 мл) до pH=7. Затем реакционную смесь экстрагировали 30% ИПС в хлороформе (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**355**) (122,0 мг, 76%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 3,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,3, Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=9,4, 8,3, 3,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 5,08-5,18 (м, 1H), 4,65-4,85 (м, 2H), 4,36-4,51 (м, 2H), 4,20-4,29 (м, 1H), 3,55 (шир. д, J=14,1 Гц, 1H), 2,58-2,77 (м, 2H), 2,29-2,44 (м, 2H), 2,05-2,22 (м, 1H), 1,73-1,90 (м, 1H), 1,36-1,52

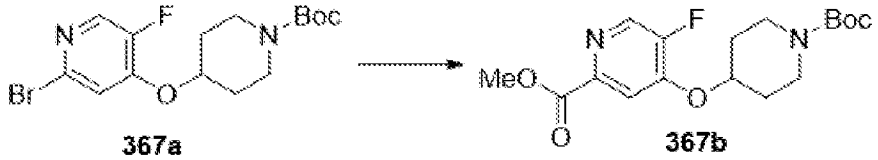
(м, 1H), 1,20-1,34 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 367. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (367)



367

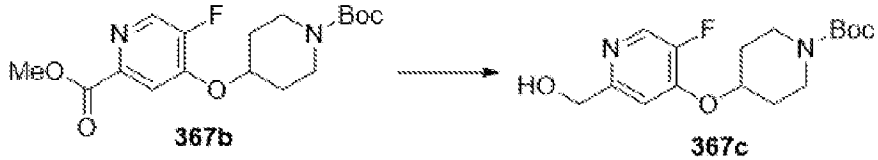
Стадия A. Метил-4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-5-фторпиколинат (367b)



367a 367b

[00728] К раствору **367a** (получен аналогично **145a** из 2-бром-5-фторпиридин-4-ола, 360 мг, 0,96 ммоль), диацетата палладия (43 мг, 0,19 ммоль) и DPPP (79 мг, 0,19 ммоль) в ДМСО/MeOH (15 мл) добавляли Et_3N (968 мг, 9,57 ммоль). Реакционную смесь продували CO и перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**367b**) (230 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=355,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((5-фтор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (367b)

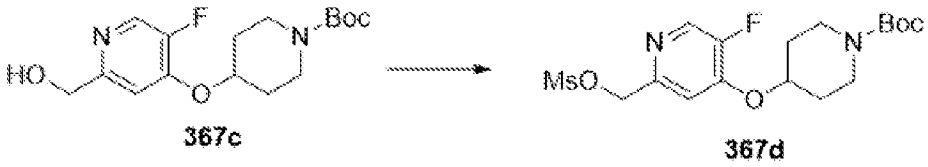


367b 367c

[00729] В колбу загружали **367b** (200 мг, 0,56 ммоль) и добавляли ТГФ (10 мл). $LiAlH_4$ (1,1 мл, 1 М в ТГФ) добавляли при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**367c**) (93 мг, 48%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=327,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((5-фтор-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиридин-

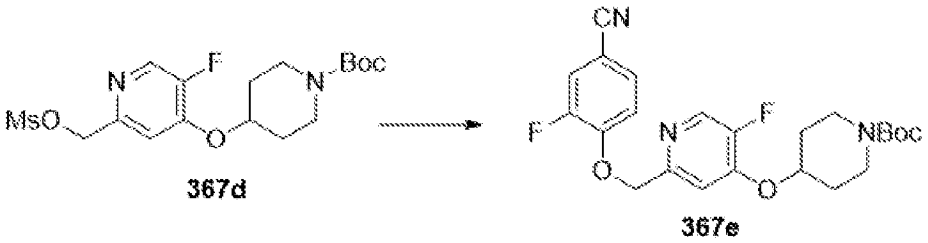
4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (367d)



367c 367d

[00730] К раствору **367c** (40 мг, 0,12 ммоль), метансульфонового ангидрида (53 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (47 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. После завершения реакционный раствор разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**367d**) (43 мг, 82%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=405,1 $[M+H]^+$.

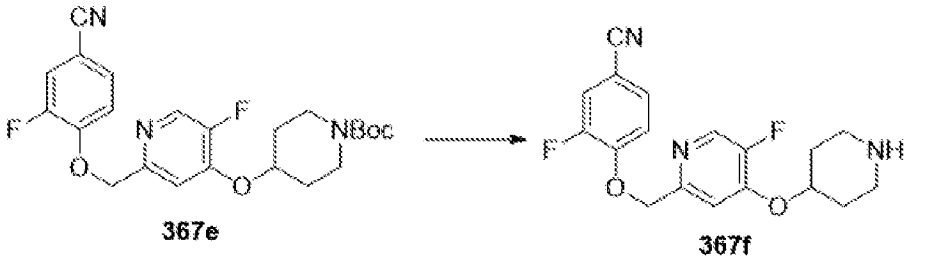
Стадия D. *трет*-бутил-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (367e)



367d 367e

[00731] К раствору **367d** (50 мг, 0,12 ммоль), 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (20 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (51 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=30:1) с получением указанного в заголовке соединения (**367e**) (48 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=446,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. 3-Фтор-4-((5-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2-ил)метокси)бензонитрил (367f)

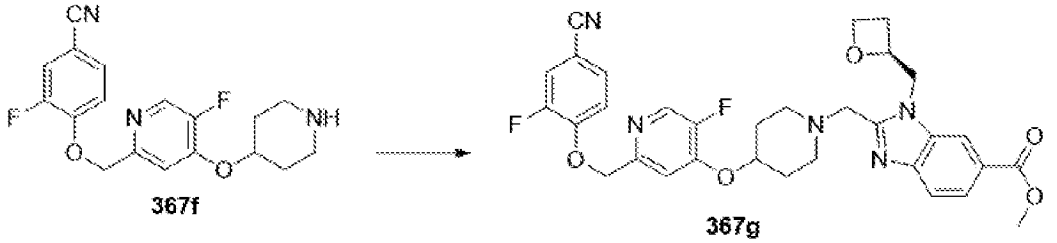


367e 367f

[00732] Раствор **367e** (40 мг, 0,09 ммоль) в 4 N HCl в диоксане (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. После завершения 1 N NaOH добавляли к смеси для доведения до pH=8 на ледяной бане. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**367f**) (30 мг, 92%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на

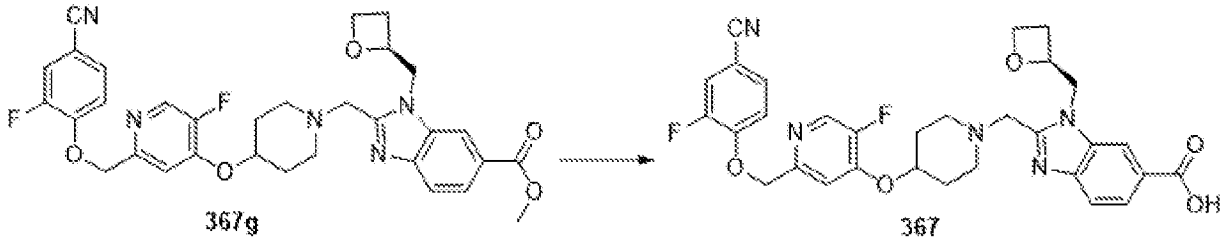
следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=346,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. Метил-(S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (367g)



[00733] К раствору **367f** (30 мг, 0,09 ммоль), **1h** (31 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (36 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. После завершения реакционный раствор разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**367g**) (34 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=604,3 $[M+H]^+$.

Стадия G. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (367)

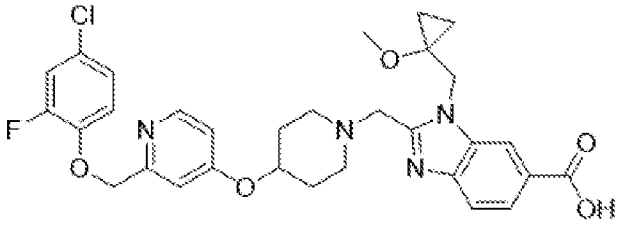


[00734] К раствору **367g** (30 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли раствор гидроксид лития (12 мг, 0,5 ммоль) в H_2O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. После завершения 1 N HCl добавляли к реакционной смеси для доведения до pH= 5 на ледяной бане. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, 20-30%) с получением указанного в заголовке соединения (**367**) (24 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=590,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,27-8,37 (м, 2H), 7,96 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=10,88, 1,83 Гц, 1H), 7,52 (шир. д, J=8,56 Гц, 1 H), 7,38 (д, J=6,85 Гц, 1H) 7,33 (т, J=8,44 Гц, 1H), 5,18-5,34 (м, 3H), 4,65- 4,75 (м, 3H), 4,46 (дт, J=9,05, 5,87 Гц, 1H) 3,89-4,09 (м, 2H), 3,68-3,78 (м, 1H), 2,72-2,91 (м, 3H), 2,24-2,58 (м, 3H), 1,98-2,13 (м, 2H), 1,79-1,94 (м, 2H).

[00735] Пример **380** синтезировали методикой, аналогичной тому, как описано в примере **367**.

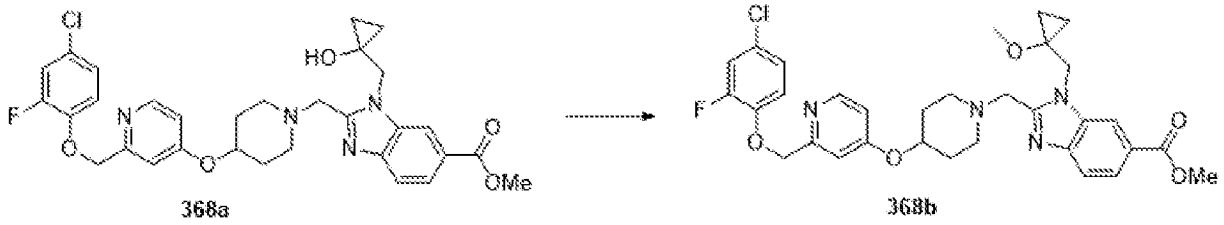
Пример 368. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-

ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-метоксициклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (368)



368

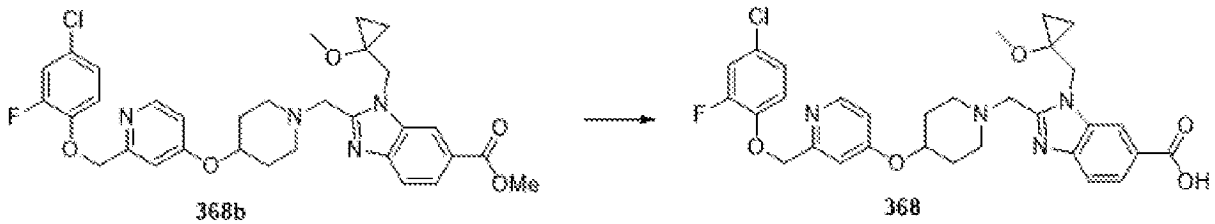
Стадия А. Метил-2-((4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-метоксициклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (368b)



368a 368b

[00736] Охлажденный льдом раствор **368a** (промежуточное соединение в синтезе **345**, 200 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (1 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и добавляли NaH (26,89 мг, 0,67 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C добавляли MeI (25,1 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 ч в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 35-65% CH_3CN в H_2O, с 0,05% NH_4HCO_3 в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**368b**) (80,0 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион) =609,2.

Стадия В. 2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-метоксициклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (368)

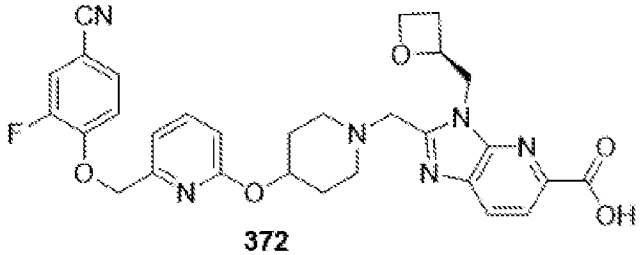


368b 368

[00737] К раствору **368b** (25 мг, 0,041 ммоль) в ТГФ (0,6 мл), MeOH (0,3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (5,17 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакционный раствор удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (2,0 мл), а затем нейтрализовали насыщенным водным раствором лимонной кислоты до pH=7.

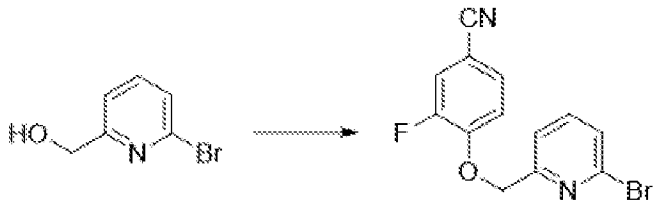
Образовался белый осадок. Отфильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (**368**) (13,5 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион) =595,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=11,0, 2,5 Гц, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 7,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,59 (шир. с, 1H), 3,92 (шир. с, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,69-2,84 (м, 2H), 2,57-2,65 (м, 2H), 1,91-2,04 (м, 2H), 1,66 (шир. д, J=9,5 Гц, 2H), 0,83 (шир. д, J=10,5 Гц, 4H).

Пример 372. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (372)



372

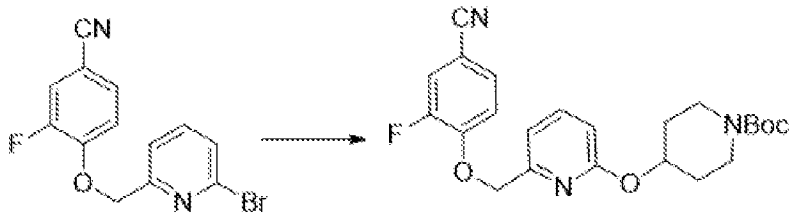
Стадия A. 4-((6-Бромпиридин-2-ил)метокси)-3-фторбензонитрил (372a)



372a

[00738] К раствору (6-бромпиридин-2-ил)метанола (1,53 г, 8,14 ммоль), 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (1 г, 7,32 ммоль) и PPh_3 (3,2 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (33 мл) по каплям добавляли DIAD (2,4 мл, 12,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением продукта, содержащего примеси, который растирали с MeOH. Продукт выпал в осадок в виде белого твердого вещества. После перемешивания в течение дополнительных 10 мин при 0 °C, смесь фильтровали и ополаскивали с MeOH. Твердое вещество сушили на высоковакуумном насосе с получением указанного в заголовке соединения (**372a**) (1,59 г, 63,6%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=307,1 $[M+H]^+$.

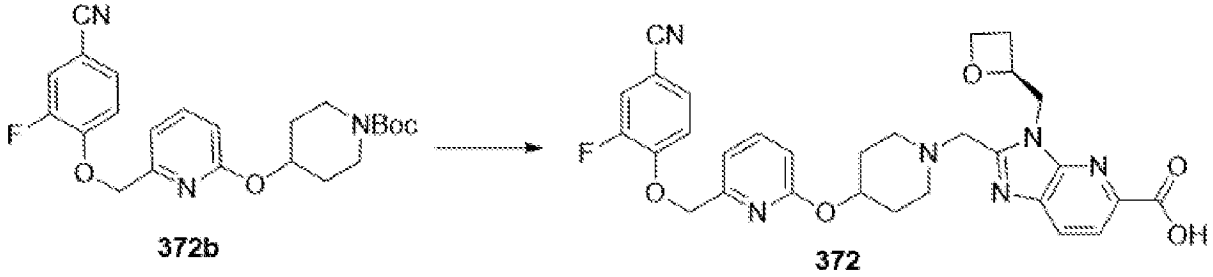
Стадия B. *Трет*-бутил-4-((6-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат, трет-бутил-4-((6-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (372b)



372a 372b

[00739] В колбу загружали **372a** (1,59 г, 5,2 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,25 г, 6,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (209 мг, 0,26 ммоль), BINAP (322 мг, 0,52 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,37 г, 10,4 ммоль) и добавляли толуол (52 мл). Полученную смесь дегазировали Ar в течение 5 мин, а затем нагревали при 110 °C в течение ночи в атмосфере Ar. После завершения растворитель удаляли *в вакууме*, а остаток разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x), а объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (**372b**) (1,65 г, 75%). m/z (ИЭР, +ный ион)=450,3 $[M+Na]^+$.

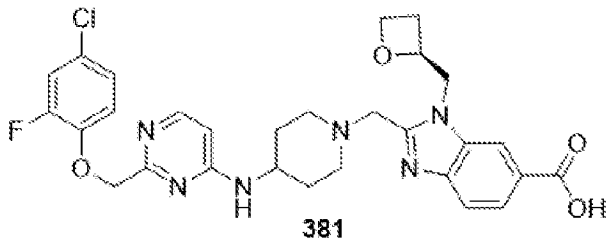
Стадия C. (S)-2-((4-((6-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (372)



372b 372

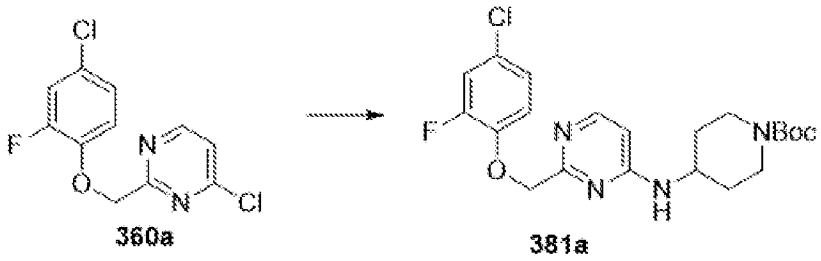
[00740] Указанный в заголовке продукт (**372**) синтезировали из **372b** методиками аналогичными тому, как описано в примере **300**, стадиях E-G. m/z (ИЭР, +ный ион) =573,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 13,06 (шир. с, 1H), 8,14 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=11,3, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,45 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 5,12-5,20 (м, 1H), 4,88-4,96 (м, 1H), 4,84 (дд, J=14,7, 6,4 Гц, 1H), 4,66-4,76 (м, 1H), 4,49 (ддд, J=8,4, 7,2, 5,8 Гц, 1H), 4,37 (дт, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,88-4,02 (м, 2H), 2,63-2,82 (м, 3H), 2,26-2,38 (м, 2H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,56-1,70 (м, 2H).

Пример 381. (S)-2-((4-((2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (381)



381

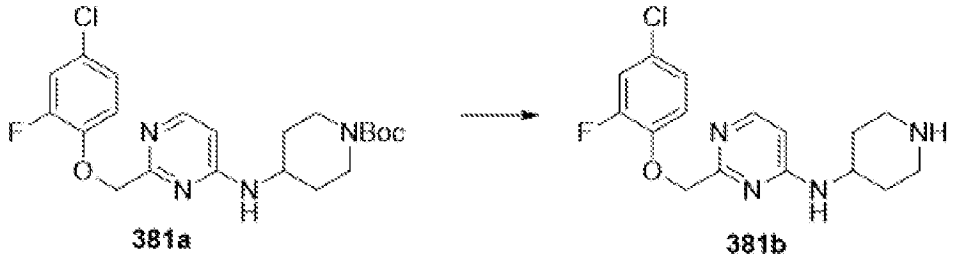
Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (381a)



360a 381a

[00741] Раствор **360a** (27,3 мг, 0,1 ммоль), *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (22 мг, 110 мкмоль) и DIPEA (34,8 мкл, 0,2 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) нагревали до 40°C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой декантировали, а остаток ополаскивали с H_2O (1 мл) и сушили с получением указанного в заголовке продукта(**381a**) (8 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=437,4 $[M+H]^+$.

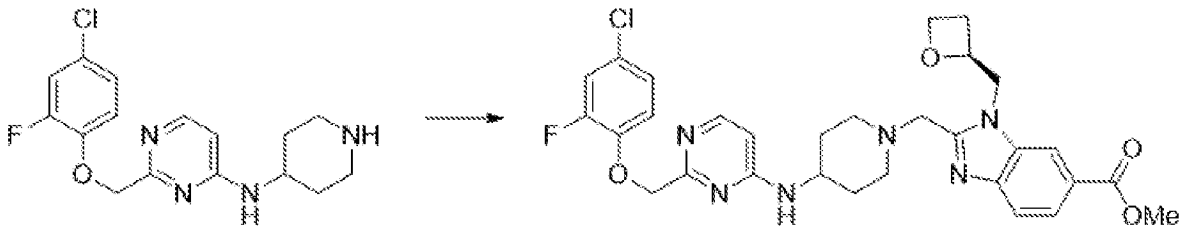
Стадия B. 2-((4-Хлор-2-фторфенокси)метил)-N-(пиперидин-4-ил)пиримидин-4-амин (381b)



381a 381b

[00742] Раствор **381a** (8 мг, 18,3 мкмоль) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 21°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и совместно упаривали с DCE (3×2 мл) с получением указанного в заголовке продукта **(381b)** (8 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=337,3 $[M+H]^+$.

Стадия C. Метил-(S)-2-((4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (381c)

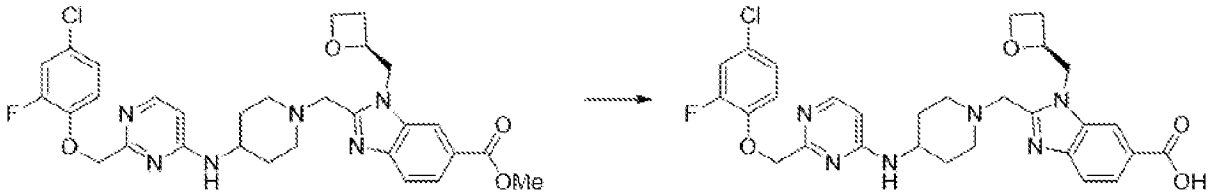


381b

381c

[00743] Раствор неочищенного **381b** (8 мг), **1h** (7 мг, 23,8 мкмоль) и DIPEA (41,4 мкл, 238 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 21°C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл), перемешивали в течение 30 мин, а водный слой декантировали. Остаток сушили с получением указанного в заголовке продукта(**381c**) (14 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=595,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. (S)-2-((4-((2-((4-хлор-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (381)



381c

381

[00744] Смесь **381c** (14 мг, 23,5 мкмоль) и LiOH (1 М) (118 мкл, 118 мкмоль) в ТГФ (235 мкл), и MeOH (235 мкл) перемешивали при 21°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и очищали непосредственно обращенно-фазной хроматографией ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 110 Å, 250×21,2 мм сборка AXIA) (градиентное элюирование, 10-40% CH_3CN в H_2O, с 0,05% NH_4OH в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке продукта(**381**) (7,1 мг, 52%) в виде бесцветного твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=581,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д.: 8,19 (с, 1H), 7,90-8,03 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 2H), 6,36 (шир. с, 1H), 5,28 (кд, J=7,03, 2,87 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,91-4,93 (м, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 4,68-4,74 (м, 1H), 4,61-4,68 (м, 1H), 4,48 (дт, J=9,17, 5,99 Гц, 1H), 4,00 (д, J=13,69 Гц, 1H), 3,85-3,97 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 1H), 2,74-2,86 (м, 2H), 2,48-2,60 (м, 1H), 2,15-2,31 (м, 2H), 1,85 (шир. с, 2H), 1,52 (шир. д, J=12,84 Гц, 2H).

[00745] Пример **382** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **381**.

[00746] **Пример 475** синтезировали методиками аналогичными тому, исходя из 4-бром-2-фторфенола, как описано в примере **355**, стадиях A-E, затем стадии циклопропанирования, как описано в примере **136**, стадии A ($Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_3PO_4) с последующим получением, как указано в примере **480**, стадиях F-H, с LiOH, который использовали на последней стадии.

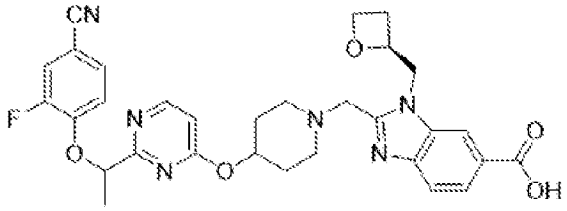
[00747] Примеры **476**, **508**, **509**, и **510** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **475**.

[00748] Пример **477** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **300**, Стадия D, с последующим получением методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**, стадиях F-H.

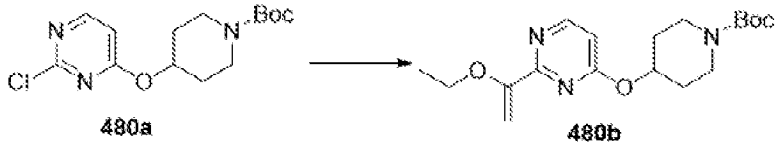
[00749] Пример **478** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **367**.

[00750] Пример **479** синтезировали из **367f** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**.

Пример 480. 2-((4-((2-(1-(4-Циано-2-фторфенокси)этил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (480)



Стадия A. *трет*-бутил-4-((2-(1-этоксивинил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (480b)



480a 480b

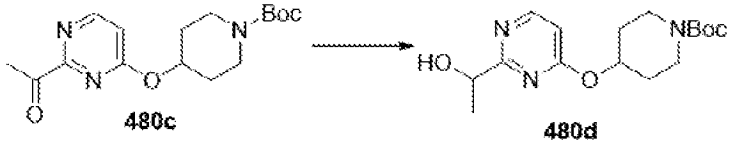
[00751] Раствор **480a** (синтезировали методиками, аналогичными тому, как указано для **355a**) (1 г, 3,2 ммоль) и добавляли трибутил(1-этоксиэтенил)станнан (1,39 г, 3,8 ммоль) в NMP (10 мл) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,22 г, 0,3 ммоль). После нагревания при 110 °C в течение 6 ч в атмосфере N_2, смесь фильтровали, выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (35 мл x 3). Объединенный органический слой промывали H_2O (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный эфир=1:10) с получением содержащего примеси указанного в заголовке продукта (**480b**) (0,53 г) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=350,1 $[M+Na]^+$.

Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-ацетилпиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (480c)

[00752] Смесь **480b** (530 мг, 1,51 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 1 N HCl (6 мл, 6,05 ммоль) при 25 °C. После перемешивания при 25 °C в течение 18 ч ацетон удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли смешанным раствором ТГФ/H_2O (5 мл/5 мл). Na_2CO_3 (1,6 г, 15,1 ммоль) добавляли к остатку Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме*, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный эфир=1:4) с получением указанного в заголовке

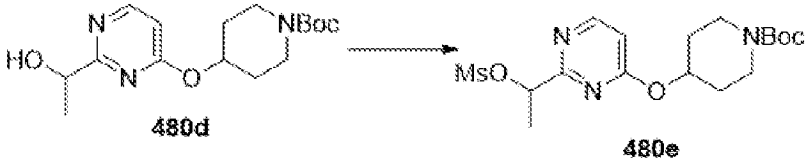
соединения (**480c**) (240 мг, 44%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=322,1 $[M+H]^+$.

Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-(1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (480d)



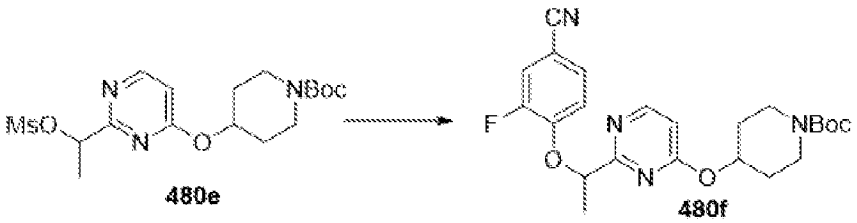
[00753] К смеси **480c** (260 мг, 0,806 ммоль) в CH_3OH (8 мл) добавляли $NaBH_4$ (61 мг, 1,6 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (35 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**480d**, рацемическая смесь) (210 мг, 72%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=324,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. *трет*-бутил-4-((2-(1-((метилсульфонил)окси)этил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (480e)



[00754] Раствор **480d** (216 мг, 0,0928 ммоль) и DIPEA (345 мг, 2,67 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (291 мг, 1,67 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали H_20 (10 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**480e**) (250 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=402,2 $[M+H]^+$.

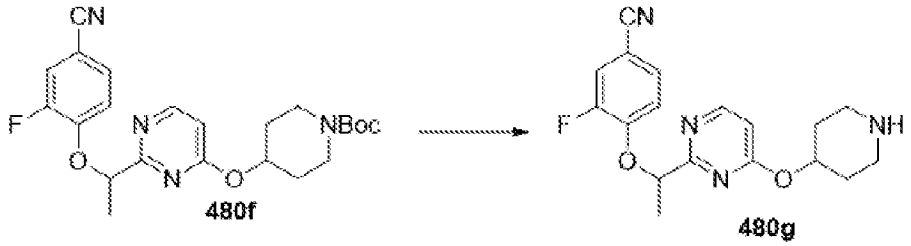
Стадия E. *трет*-бутил-4-((2-(1-(4-циано-2-фторфенокси)этил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (480f)



[00755] Смесь **480e** (250 мг, 0,56 ммоль), 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (77 мг, 0,56 ммоль) и K_2CO_3 (232 мг, 1,68 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный

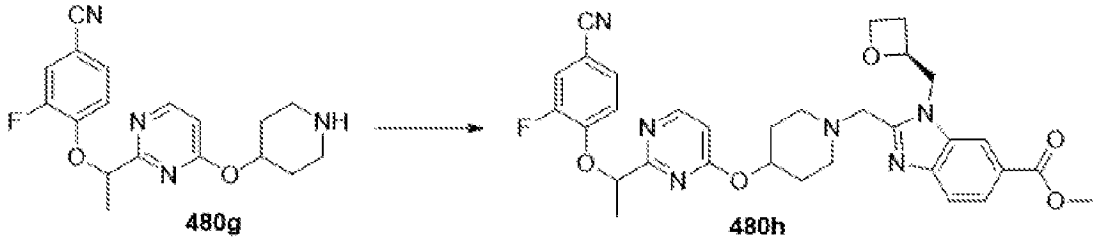
эфир=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (**480f**) (180 мг, 65%) с чистотой около 90% в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=443,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. 3-Фтор-4-(1-(4-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-2-ил)этокси)бензонитрил (480g)



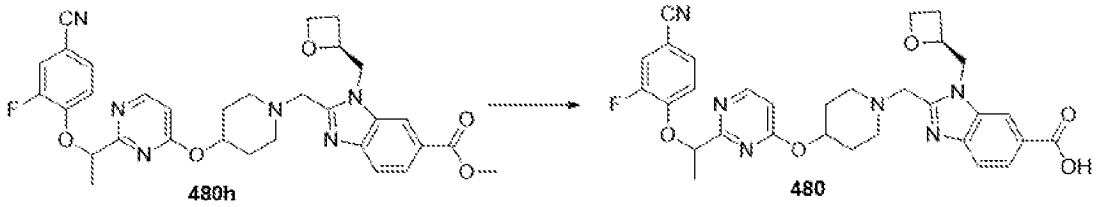
[00756] К раствору **480f** (180 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**480g**) (130 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=343,1 $[M+H]^+$.

Стадия G. Метил-2-((4-((2-(1-(4-циано-2-фторфенокси)этил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (480h)



[00757] Смесь **480g** (143 мг, 0,42 ммоль), **1h** (123 мг, 0,42 ммоль) и K_2CO_3 (173 мг, 1,25 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. Смесь выливали в воду (35 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 2). Объединенный органический слой промывали H_2O (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc:петролейный эфир=2:1), с получением указанного в заголовке соединения (**480h**) (180 мг, 64,6%) в виде желтого масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=601,3 $[M+H]^+$.

Стадия H. 2-((4-((2-(1-(4-Циано-2-фторфенокси)этил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (480)



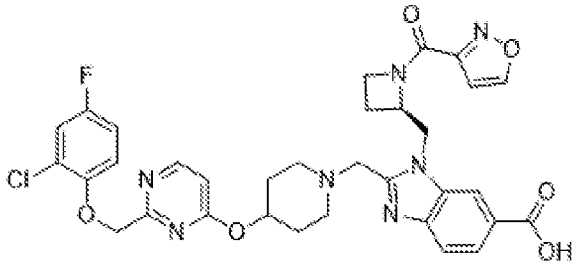
[00758] К смеси **480h** (20 мг, 0,033 ммоль) в ТГФ/H_2O (1 мл/1 мл) добавляли NaOH (27 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение 18 ч, реакционную смесь

доводили до pH=7~8 с помощью 1 N HCl и экстрагировали ДХМ/CH_3OH (10/1) (15 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:CH_3OH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**480**) (5,1 мг, 24%, смесь диастереомеров) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,42 (д, J=5,75 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (шир. д, J=8,50 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,50 Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,36 (шир. т, J=7,38 Гц, 1 H), 7,01 (т, J=8,38 Гц, 1H), 6,72 (д, J=6,00 Гц, 1H), 5,58 (к, J=6,50 Гц, 1H), 5,22-5,38 (м, 2H), 5,03-5,11 (м, 1H), 4,56-4,77 (м, 2 H), 4,42-4,51 (м, 1H), 4,02 (шир. дд, J=13,88, 4,38 Гц, 1H), 3,91 (шир. дд, J=13,76, 4,00 Гц, 1H), 2,71-2,89 (м, 3H), 2,41-2,60 (м, 2H), 2,30-2,39 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 2 H), 1,70-1,89 (м, 4 H), 1,55-1,69 (м, 1H). m/z (ИЭР, +ный ион)=587,2 $[M+H]^+$.

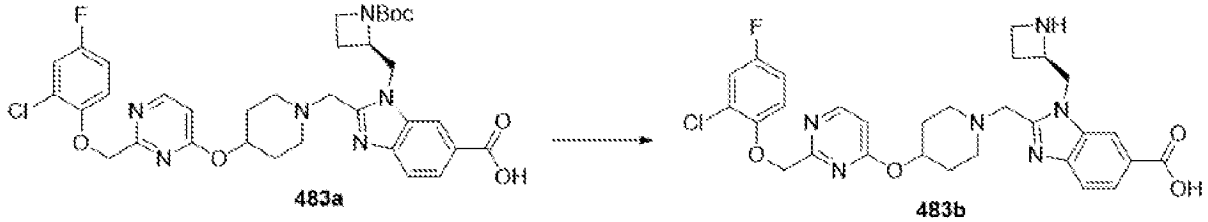
[00759] Пример **481** синтезировали аналогично методикам из *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата как описано в примере **355**, стадиях A-E с последующим получением, как указано в примере **360**, стадиях C-E.

[00760] Пример **482** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **481**, кроме того, что ТФУ использовали для удаления защитной группы Boc.

Пример 483. (R)-2-((4-((2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(изоксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (483)

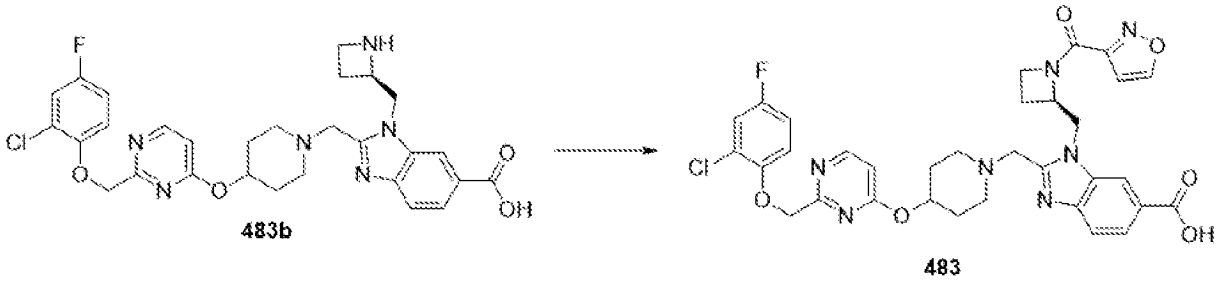


Стадия A. (R)-1-(Азетидин-2-илметил)-2-((4-((2-((2-хлор-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (483b)



[00761] К смеси **483a** (синтезировали методиками аналогичными тому, как описано в примере **355**) (64 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**483b**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=581,2 $[M+H]^+$.

Стадия B. (R)-2-((4-((2-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(изоксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (483)



483b

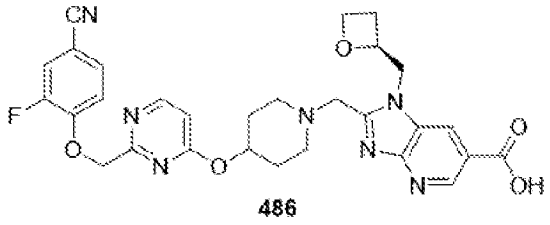
483

[00762] Раствор 1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (15 мг, 0,133 ммоль) и DIPEA (86 мг, 0,664 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли HATU (55 мг, 0,146 ммоль) при 25 °C. После перемешивания в течение 30 мин раствор **483b** (54 мг, 0,093 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли к указанной выше смеси. После перемешивания в течение еще 30 мин, реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (37% CH_3CN в H_2O, с 0,5% NH_4OH в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (**483**) (4,7 мг, 5,0%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=676,2 $[M+H]^+$.

[00763] Пример **484** синтезировали из **261c** методиками аналогичными тому, как описано в примере **360**, стадиях D и E, с добавлением NaI на стадии D.

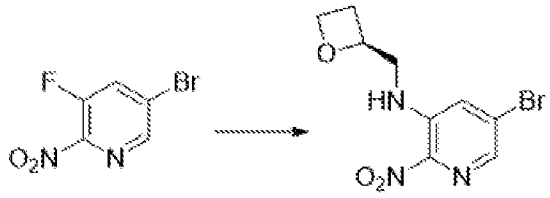
[00764] Пример **485** синтезировали из 2-(бромметил)-4-хлорпиримидина методиками, аналогичными тому, как описано в примере **216**, стадиях A-C с последующим получением, как указано в примере **304**, стадиях A и B.

Пример 486. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота (486)



486

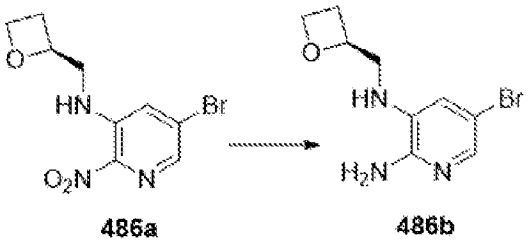
Стадия A. (S)-5-Бром-2-нитро-N-(оксетан-2-илметил)пиридин-3-амин (486a)



486a

[00765] К смеси 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (750 мг, 3,39 ммоль) и K_2CO_3 (935 мг, 6,78 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли **1e** (1,48 г, 16,97 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 2). Объединенный органический слой сушили и упаривали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**486a**) (950 мг) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=288,0 $[M+H]^+$.

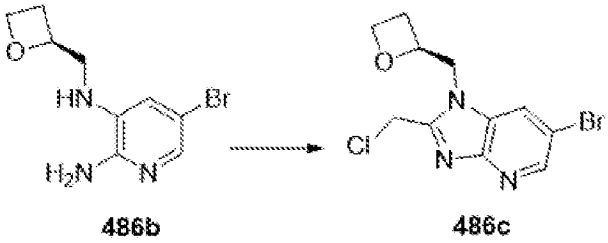
Стадия B. (S)-5-Бром-N^3-(оксетан-2-илметил)пиридин-2,3-диамин (486b)



486a **486b**

[00766] К раствору **486a** (220 мг, 0,76 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли Fe (128 мг, 2,3 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение 2 ч, реакционную смесь фильтровали, а фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, упаривали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**486b**) (185 мг) в виде коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=258,0 $[M+H]^+$.

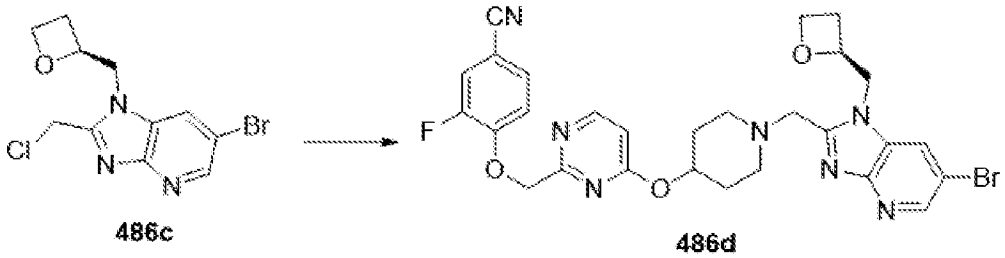
Стадия C. (S)-6-Бром-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (486c)



486b **486c**

[00767] К раствору **486b** (70 мг, 0,27 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (125,7 мг, 0,81 ммоль) в CH_3CN (3 мл) добавляли TsOH (17,2 мг, 0,02 ммоль). После перемешивания в атмосфере N_2 при 60 °C в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл x 2). Объединенный органический слой сушили и упаривали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**486c**) (70 мг) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=316,0 $[M+H]^+$.

Стадия D. (S)-4-((4-((1-((6-Бром-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)пиримидин-2-ил)метокси)-3-фторбензонитрил (486d)

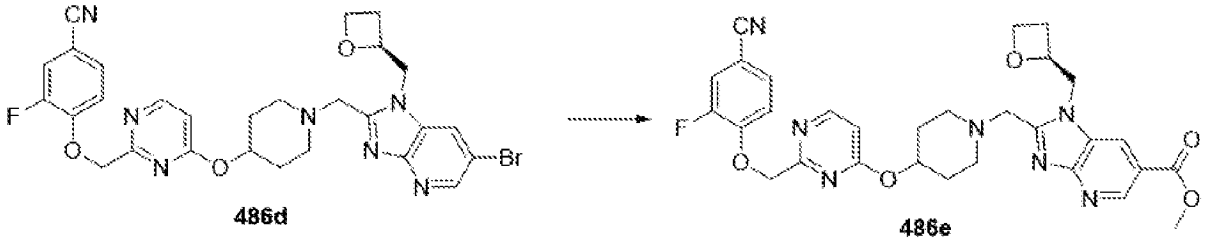


486c **486d**

[00768] К раствору **261c** (40 мг, 0,12 ммоль) и K_2CO_3 (49,7 мг, 0,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли **486c** (38,5 мг, 0,122 ммоль). После перемешивания при 25 °C в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл x 2). Объединенный органический слой сушили и упаривали досуха, а полученный

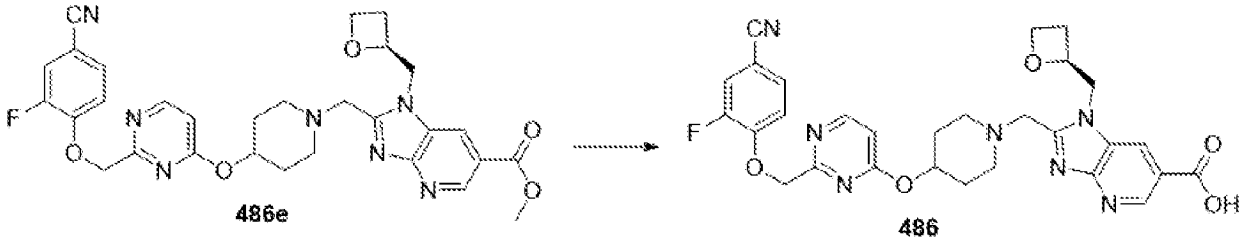
остаток очищали препаративной ТСХ (5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**486d**) (70 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=608,1 $[M+H]^+$.

Стадия E. Метил-(S)-2-((4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат (486e)



[00769] К раствору **486d** (100 мг, 0,16 ммоль) и Et_3N (49,7 мг, 0,49 ммоль) в 50% ДМСО/MeOH (5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере CO (1 атм.) при 75 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили, упаривали досуха, а полученный неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**486e**) (50 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=588,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота (486)



[00770] К раствору **486e** (50 мг, 0,085 ммоль) в 50% ТГФ/H_2O (2 мл) добавляли LiOH (4 мг, 0,17 ммоль). После перемешивания при 20 °C в течение 2 ч, реакционную смесь доводили до pH=6 и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (CH_3CN в H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 5,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,06 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,87 Гц, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,47 (шир. д, J=8,56 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,56 Гц, 1H), 6,76 (д, J=5,87 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,15-5,32 (м, 1H), 5,02 (шир. д, J=4,16 Гц, 1H), 4,84-4,86 (м, 1H), 4,59-4,80 (м, 2H), 4,48 (дт, J=9,11, 5,96 Гц, 1H), 4,08 (шир. д, J=14,18 Гц, 1H), 3,97 (шир. д, J=13,94 Гц, 1H), 2,69-2,95 (м, 3H), 2,37-2,57 (м, 3H), 1,85-2,04 (м, 2H), 1,68-1,82 (дт, J=8,44, 4,10 Гц, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=574,1 $[M+H]^+$.

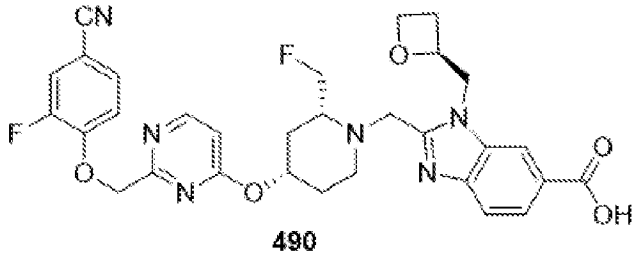
[00771] Примеры **512** и **513** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**, стадиях A-F с последующим получением методиками,

аналогичными тому, как описано в примере **486**, с добавлением KI на стадии D синтеза **486**.

[00772] Пример **487** и **488** синтезировали из **261a** следуя методикам, аналогичным тому, как описано в примере **313.**

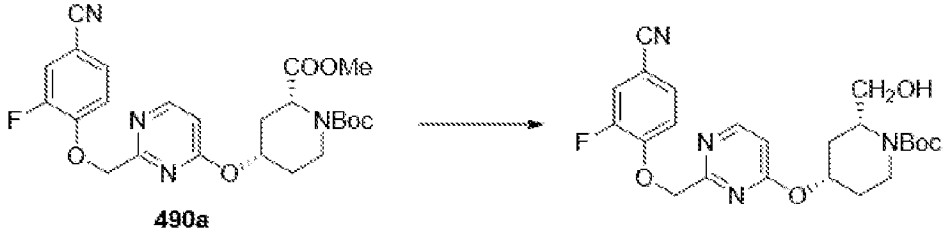
[00773] Пример **489** синтезировали из **355d** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**, стадиях E и F, с последующим получением, как указано в примере **367**, стадиях F и G.

Пример 490. 2-(((2R,4S)-4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (490)



490

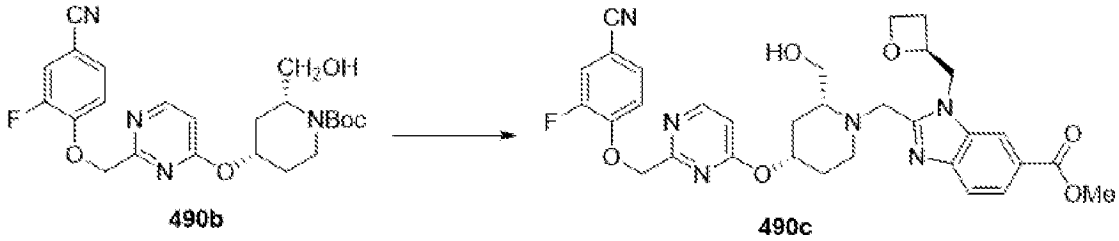
Стадия A. *трет*-бутил-(2R,4S)-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (490b)



490a **490b**

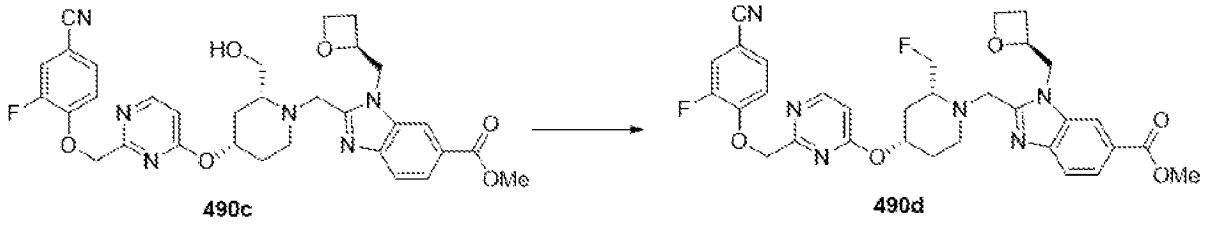
[00774] К раствору **490a** (синтезировали методиками аналогичными тому, как **261b**, 144 мг, 0,30 ммоль) в безводном EtOH (3,0 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (32 мг, 0,89 ммоль) и $CaCl_2$ (99 мг, 0,89 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч и гасили 1 N HCl (1 мл) по каплям при 0 °C. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), а объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке продукта (**490b**) (24 мг, 18%). m/z (ИЭР, +ный ион)=459,3 $[M+H]^+$.

Стадия B. Метил-2-(((2R,4S)-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (490c)



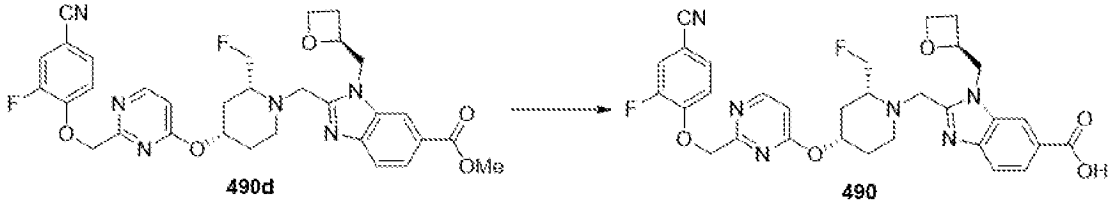
[00775] Указанный в заголовке продукт (**490c**) синтезировали из **490b** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**, стадии F и G.

Стадия C. Метил-2-(((2R,4S)-4-((2-((4-циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (490d)



[00776] К раствору **490c** (23 мг, 0,037 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0,37 мл) при 0 °C по каплям добавляли Deoxo-Fluor (22 мг, 0,045 ммоль, 45% в ТГФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию Deoxo-Fluor (22 мг, 0,045 ммоль, 45% в ТГФ). После завершения реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили по каплям, добавляя насыщ. $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (**490d**) (8 мг, 35%) в виде бесцветного масла. m/z (ИЭР, +ный ион)=619,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-(((2R,4S)-4-((2-((4-Циано-2-фторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (490)



[00777] К раствору **490d** (8 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ/H_2O (1/1, 0,3 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (3 мг, 0,065 ммоль) и несколько капель MeOH. После нагревания при 40 °C в течение 4 ч реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой для доведения до pH=5. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и промывали солевым раствором (2 мл). Органический слой затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-5% MeOH в

ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**490**) (3 мг, 38%) в виде бесцветной пленки. ЯМР показал наличие пары ротамеров. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,43 (дд, J=5,87, 1,71 Гц, 1 H), 8,34-8,30 (м, 1 H), 8,01-7,93 (м, 1 H), 7,71-7,65 (м, 1 H), 7,64-7,50 (м, 1 H), 7,49-7,40 (м, 1 H), 7,27-7,11 (м, 1 H), 6,77-6,71 (м, 1 H), 5,48 (с, 1 H), 5,42-5,34 (м, 1 H), 5,30-5,19 (м, 1 H) 5,18-4,97 (м, 1 H), 5,30-4,91 (м, 1 H), 4,96-4,89 (м, 1 H), 4,81-4,30 (м, 5 H), 4,21-4,06 (м, 1 H), 3,14-2,44 (м, 5 H), 2,31-1,52 (м, 4 H). m/z (ИЭР, +ный ион)=605,4 $[M+H]^+$.

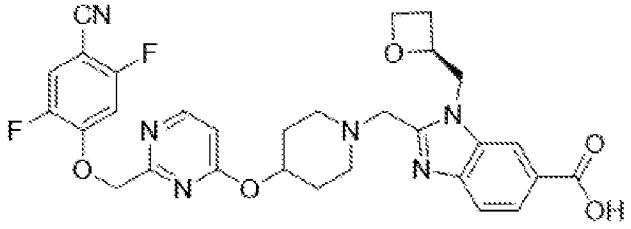
[00778] Пример **491** синтезировали из 3,5-дихлорпиридазина методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**, с использованием на первой стадии NaH в качестве основания, а реакцию проводили при от 0 до 20 °C в течение 2 ч.

[00779] Пример **492** и **493**, **494** и **495** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **355**.

[00780] Пример **496** синтезировали из **220a** методиками аналогичными тому, как описано в примере **367**, стадии D, с последующим получением как в примере **355**, стадиях F-H.

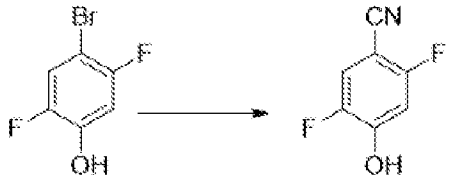
[00781] Пример **497** синтезировали из **274c** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **367**, стадиях C-G.

Пример 498. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2,5-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (498)



498

Стадия A. 2,5-Дифтор-4-гидроксибензонитрил (498a)

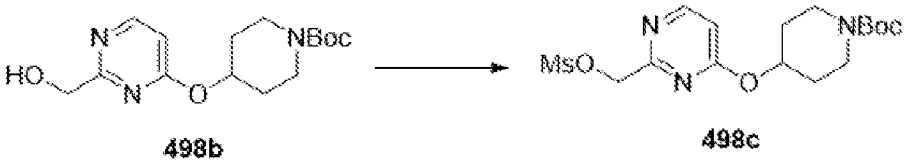


498a

[00782] К раствору 4-бром-2,5-дифторфенола (300 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли CuCN (514 мг, 5,7 ммоль). После нагревания при 100 °C в течение 12 ч, реакционную смесь охлаждали, гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-70% CH_3CN в H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (**498a**) (200 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР, -й ион)=154,1 $[M-H]^-$.

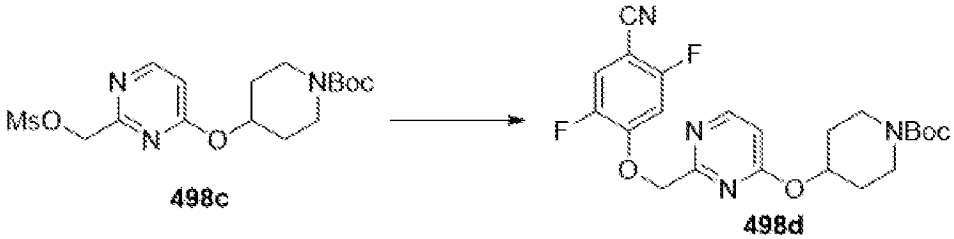
Стадия B. *трет*-бутил-4-((2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиримидин-4-

ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (498c)



[00783] К раствору **498b** (синтезировали методиками аналогичными тому, как указано для **355c**, 400 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (1000 мг, 7,7 ммоль). После перемешивания в течение 3 мин при 0 °C добавляли метансульфоновый ангидрид (675 мг, 3,8 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (**498c**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, +ный ион)=388,2 $[M+H]^+$.

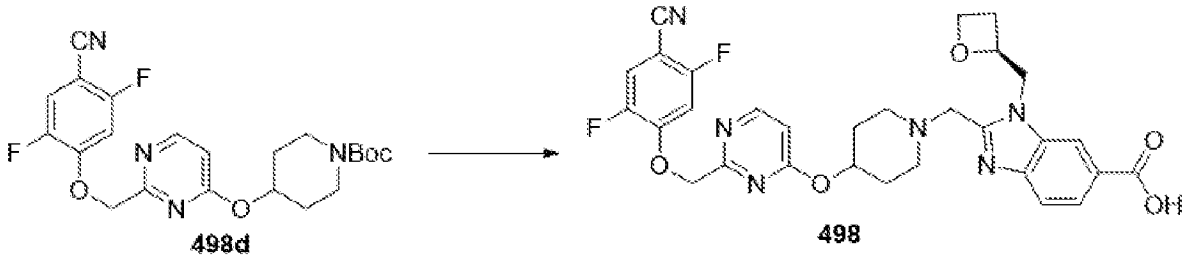
[00784] Стадия C. *трет*-бутил-4-((2-((4-циано-2,5-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (498d)



[00785]

[00786] К раствору **498c** (100 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли **498a** (44 мг, 0,28 ммоль) и K_2CO_3 (178 мг, 1,29 ммоль). После нагревания при 80 °C в течение 5 ч реакционную смесь гасили H_2O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование, 0-80% CH_3CN в H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (**498d**) (100 мг, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, +ный ион)=447,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. (S)-2-((4-((2-((4-Циано-2,5-дифторфенокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (498)



[00787] Указанное в заголовке соединение (**498**) синтезировали из **498d** методиками аналогичными тому, как описано в примере **220**, стадиях C-E, со стадией D при нагревании до 90 °C в течение 12 ч. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,44 (д, J=5,87

Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,31, 1,47 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=10,51, 6,11 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=11,00, 6,85 Гц, 1H), 6,77 (д, J=5,87 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,26 (кд, J=7,13, 2,81 Гц, 1H), 5,02 (шир. д, J=4,16 Гц, 1H), 4,83-4,87 (м, 1H), 4,60-4,73 (м, 2H), 4,46 (дт, J=9,17, 5,93 Гц, 1H), 3,96-4,02 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 1H), 2,73-2,84 (м, 3H), 2,48-2,57 (м, 1H), 2,29-2,39 (м, 2H), 1,87-2,01 (м, 2H), 1,76 (тд, J=8,80, 4,40 Гц, 2H). m/z (ИЭР, +ный ион)=589,1 $[M+H]^+$.

[00788] Пример **500** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **498**, с добавлением KI на предпоследней стадии, а реакцию проводили при комнатной температуре.

[00789] Пример **499** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **220**.

[00790] Примеры **501**, **503** синтезировали методиками, аналогичными тому, как описано в примере **363**.

[00791] Пример **502** синтезировали из **498d** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **206**, стадиях D-F, с ТГФ в качестве растворителя на последней стадии.

[00792] Пример **504** синтезировали аналогично методикам из **498c** как описано в примере **498**, стадии D с последующим получением, как указано в примере **355**, стадии F и примере **304**, стадиях A и B. Изопропанол использовали в качестве растворителя для замены MeOH на последней стадии.

[00793] Пример **505** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **504**.

[00794] Пример **506**, Пример **507** синтезировали из **261a** методиками, аналогичными тому, как описано в примере **313**. ДМФА использовали в качестве растворителя на предпоследней стадии и ТГФ/H_2O/изопропанол (2:1:1) использовали в качестве растворителя на последней стадии.

[00795] Пример **511** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **382**.

[00796] Пример **514** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **261**, стадиях A-C с последующим получением, как указано в примере **367**, стадиях F и G, с добавлением KI на предпоследней стадии.

[00797] Пример **515** синтезировали методиками, аналогичными описанным в примере **355**, стадиях A-F с последующим получением, как указано в примере **367**, стадиях F и G, с добавлением KI на предпоследней стадии.

Биологический пример 1

Анализ GLP-1R цАМФ

[00798] Накопление цАМФ измеряли в клетках яичника китайского хомячка (CHO), стабильно сверхэкспрессирующих человеческий рецептор GLP-1, с использованием набора для анализа HitHunter цАМФ для низкомолекулярных молекул (Eurofins). Вкратце, клетки выращивали в питательной смеси Хэма F12 с 10% FBS и обрабатывали буфером для диссоциации клеток, не содержащим ферментов, на основе

PBS (ThermoFisher). Клетки осаждали и ресуспендировали в забуференном солевом растворе Хэнка с 10 мМ HEPES и 625 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина. Реагент антитела против цАМФ затем добавляли к клеткам в соотношении 1:2 и 5 мкл смеси высевали в 384-луночные белые аналитические планшеты небольшого объема с плотностью 10 000 клеток на лунку. Затем клетки обрабатывали 50 нл соединения с использованием акустического дозатора ECHO 550 (Labcyte) в 20-точечном формате «доза-ответ» в трех повторах в течение 30 мин. Затем клетки лизировали и добавляли реагенты для обнаружения согласно протоколу производителя. После инкубации в течение ночи люминесценцию измеряли с помощью планшет-ридера Perkin Elmer Envision. Кривые «доза-эффект» анализировали с использованием GraphPad Prism 9.0.

[00799] Результаты представлены в таблице 1 ниже. В таблице значения EC_{50} представляют собой +++ ≤ 50 нМ< ++ ≤ 500 нМ < +. Молекулярные массы рассчитывают стандартными методами, а результаты масс-спектрометрии сообщают в соответствии с приведенными выше примерами.

Пример соединения	EC50	Рассчит. молекулярная масса	Найденное $[M+H]^+$
1	++	**479,54**	**480,2**
2	+	**629,03**	**629,3**
3	+	**542,61**	**543,3**
4	+	**551,6**	**552,3**
5	+	**540,62**	**541,3**
6	+	**556,62**	**557,4**
7	+	**561,04**	**561,2**
8	++	**565,07**	**565,3**
9	++	**585,48**	**585,3**
10	+	**569,59**	**570,2**
11	+	**595,48**	**595,3**
12	+	**579,03**	**579,5**
13	+	**544,58**	**545,3**
14	+	**540,62**	**541,4**
15	++	**575,06**	**575,2**
16	+	**558,61**	**559,3**
17	+	**540,62**	**541,2**
18	++	**554,65**	**555,2**
19	++	**579,05**	**579,2**

20	+	**516,6**	**517,2**
21	+	**540,62**	**541,4**
22	+	**540,62**	**541,3**
23	+	**589,09**	**589,3**
24	+	**593,08**	**593,2**
25	+	**539,64**	**540,3**
26	++	**599,47**	**599,1**
27	+	**605,52**	**605,2**
28	+	**589,06**	**589,2**
29	++	**553,66**	**554,3**
30	+	**530,58**	**531,3**
31	+	**565,02**	**565,2**
32	++	**573,09**	**573,2**
33	+	**538,65**	**539,3**
34	+++	**542,6**	**543,3**
35	+	**526,64**	**527,3**
36	+	**583,01**	**583,2**
37	+	**573,58**	**574,2**
38	+	**579,05**	**579,2**
39	+	**565,02**	**565,2**
40	+	**565,02**	**565,2**
41	++	**558,64**	**559,3**
42	+	**544,61**	**545,3**
43	+	**544,61**	**545,3**
44	++	**566,61**	**567,2**
45	+++	**567,69**	**568,3**
46	++	**591,72**	**592,4**
47	+++	**637,52**	**637,2**
48	++	**593,51**	**593,2**
49	+	**619,65**	**620,4**
50	+	**574,08**	**574,3**
51	+++	**588,11**	**588,4**

52	+++	**602,13**	**602,4**
53	+	**500,48**	**501,2**
54	++	**626,16**	**626,4**
55	+++	**596,69**	**597,3**
56	++	**611,14**	**611,4**
57	++	**613,12**	**613,3**
58	+	**612,13**	**612,4**
59	++	**583,47**	**583,2**
60	+++	**585,48**	**585,3**
61	+	**547,66**	**548,2**
62	+	**541,61**	**542,3**
63	+++	**623,54**	**625,2**
64	++	**589,09**	**589,3**
65	++	**627,14**	**627,4**
66	+	**583,62**	**584,3**
67	+	**621,67**	**622,4**
68	+	**583,62**	**584,3**
69	+	**621,67**	**622,3**
70	+	**603,69**	**604,3**
71	+	**653,58**	**653,2**
72	+++	**584,49**	**584,2**
73	+	**599,47**	**599,1**
74	+	**585,48**	**585,2**
75	+++	**602,13**	**602,4**
76	+++	**640,19**	**640,4**
77	+	**640,19**	**640,4**
78	+	**602,13**	**602,4**
79	+	**626,16**	**626,4**
80	+	**588,11**	**588,4**
81	++	**605,09**	**605,3**
82	+	**484,5**	**485,2**
83	+++	**484,5**	**485,2**

84	+++	**582,48**	**582,1**
85	++	**589,09**	**589,3**
86	+	**624,15**	**624,2**
87	++	**614,14**	**614,2**
88	+	**589,09**	**589,2**
89	++	**582,7**	**583,3**
90	+	**575,04**	**575,1**
91	+	**460,47**	**461,2**
92	++	**485,48**	**486,1**
93	++	**628,17**	**628,4**
94	+	**613,49**	**613,2**
95	++	**606,1**	**606,3**
96	+	**613,49**	**613,1**
97	+	**514,37**	**514,2**
98	+++	**606,1**	**606,3**
99	++	**589,09**	**589,2**
100	+++	**606,1**	**606,2**
101	++	**589,09**	**589,2**
102	++	**600,45**	**600,1**
103	+++	**594,53**	**594,2**
104	+++	**632,59**	**632,2**
105	+	**600,16**	**600,3**
106	++	**571,12**	**571,3**
107	+	**513,38**	**513,2**
108	+++	**623,54**	**623,2**
109	+++	**622,55**	**622,2**
110	++	**494,38**	**494,2**
111	++	**575,11**	**575,3**
112	++	**587,12**	**587,2**
113	+	**600,45**	**600,1**
114	+++	**565,674**	**566,2**
115	+++	**593,728**	**594,3**

116	**+++**	**573,13**	**573,3**
117	**++**	**571,12**	**571,2**
118	**+++**	**575,11**	**575,2**
120	**+++**	**613,16**	**613,3**
121	**+**	**575,04**	**575,1**
122	**+++**	**614,14**	**614,3**
123	**+++**	**593,1**	**593,2**
124	**+++**	**623,54**	**623,2**
125	**+++**	**624,52**	**Не анализировали**
126	**++**	**612,52**	**612,3**
128	**+++**	**633,57**	**633,2**
129	**+++**	**586,47**	**586,2**
130	**+++**	**628,17**	**628,3**
131	**+++**	**630,16**	**630,3**
132	**+++**	**648,15**	**648,3**
133	**+++**	**650,58**	**650,3**
135	**++**	**612,52**	**612,1**
136	**+++**	**592,09**	**592,3**
137	**+++**	**650,58**	**650,3**
138	**+++**	**614,1**	**614,4**
139	**+++**	**633,57**	**633,3**
140	**+++**	**633,57**	**633,3**
141	**+++**	**603,12**	**603,3**
142	**+**	**591,49**	**591**
143	**++**	**629,54**	**629**
144	**+++**	**630,15**	**630,2**
145	**+++**	**635,55**	**635**
146	**+++**	**570,69**	**571,3**
148	**+++**	**608,56**	**608,3**
149	**+++**	**605,52**	**605,3**
150	**+++**	**663,6**	**663,3**
151	**+++**	**608,56**	**608,4**

152	**+++**	**601,14**	**601,2**
153	**+++**	**639,2**	**639,2**
154	**++**	**592,09**	**592,2**
155	**+++**	**631,56**	**631,3**
156	**+++**	**638,51**	**638,3**
157	**+++**	**634,56**	**634,3**
158	**+++**	**599,13**	**599,4**
159	**+++**	**596,08**	**596,3**
160	**+++**	**644,13**	**644,3**
161	**+++**	**668,57**	**668,3**
162	**+++**	**612,52**	**612,3**
163	**+++**	**647,6**	**647,3**
164	**+++**	**665,59**	**665,3**
165	**+++**	**623,15**	**623,3**
166	**+++**	**585,1**	**585,3**
168	**+++**	**597,49**	**597,3**
169	**+++**	**611,52**	**611,3**
170	**+++**	**608,48**	**608,3**
171	**+++**	**626,11**	**626,4**
174	**+++**	**596,51**	**596,3**
178	**++**	**597,49**	**597,3**
179	**+++**	**635,55**	**635,3**
182	**+++**	**588,06**	**588,3**
183	**+++**	**571,609**	**572,4**
186	**+++**	**614,48**	**614,1**
187	**+++**	**568,649**	**569,4**
188	**+++**	**606,702**	**607,4**
189	**+++**	**658,58**	**658,3**
198	+++	597,49	597,3
199	**+++**	635,55	**635,3**
200	**+++**	**595,52**	**595,2**
202	**+++**	**650,58**	**650,2**

203	+++	**650,58**	**650,2**
204	++	**662,61**	**662,3**
205	++	**662,61**	**662,3**
206	+++	**570,621**	**571,2**
207	+++	**580,05**	**580,2**
208	+++	**607,49**	**607,2**
214	+++	**625,51**	**625,2**
215	+++	**625,13**	**625,3**
216	+++	**607,49**	**607,2**
217	+++	**607,49**	**607,3**
220	+++	**581,04**	**581,2**
221	+++	**580,05**	**580,1**
224	+++	**614,5**	**632,3 (аммоний+H)**
227	+++	**615,51**	**615,3**
230	+++	**619,09**	**619,3**
231	+++	**618,11**	**618,3**
232	+++	**598,06**	**598,3**
239	+++	**599,04**	**599,3**
240	+++	**599,04**	**599,3**
241	+++	**599,04**	**599,3**
242	+++	**596,51**	**596,3**
243	+++	**596,51**	**596,3**
246	+++	**626,11**	**626,3**
247	+++	**619,09**	**619,3**
248	++	**588,06**	**588,3**
249	+++	**581,04**	**581,3**
250	+++	**581,04**	**581,3**
251	+	**599,04**	**599,3**
252	+	**599,04**	**599,3**
253	+	**599,04**	**599,3**
254	+++	**610,53**	**610,2**
255	+++	**620,53**	**620,1**

256	+++	**652,53**	**652,2**
257	+++	**608,48**	**608,1**
258	+++	**592,02**	**592,3**
259	+++	**612,09**	**612,3**
260	+++	**641,14**	**641,2**
261	+++	**610,65**	**611,4**
262	+++	**572,597**	**573,3**
263	+++	**641,14**	**641,3**
264	+++	**605,07**	**605,3**
265	+++	**592,02**	**592,3**
266	+++	**592,02**	**592,3**
267	+++	**605,07**	**605,3**
268	+++	**592,02**	**592,3**
269	+++	**592,02**	**592,3**
270	+++	**592,02**	**592,3**
271	++	**635,55**	**635,1**
272	++	**634,56**	**634,2**
274	+++	**649,57**	**649,2**
275	+++	**609,662**	**610,3**
276	+++	**654,17**	**654,3**
277	+++	**571,609**	**572,4**
278	+++	**637,56**	**637,2**
279	+++	**637,56**	**637,2**
280	+++	**596,51**	**596,2**
283	+++	**611,52**	**611,1**
284	+	**596,51**	**596,2**
285	+++	**571,609**	**572,4**
286	+	**597,49**	**597,2**
287	+++	**631,13**	**631,2**
288	+	**581,04**	**581,2**
290	+++	**595,07**	**595,2**
291	+++	**595,07**	**595,2**

292	+++	**593,08**	**593,3**
294	++	**619,09**	**619,2**
295	+++	**611,52**	**611,1**
296	+++	**582,03**	**582,3**
297	+++	**596,607**	**597,3**
299	+++	**595,07**	**595,2**
300	+++	**604,63**	**605,3**
301	+++	**595,619**	**596,3**
302	+++	**614,598**	**615,3**
303	+++	**629,628**	**630,3**
304	+++	**598,48**	**598,2**
305	+++	**616,47**	**616,2**
306	+++	**572,597**	**573,3**
307	+++	**590,588**	**591,3**
308	+++	**582,03**	**582,2**
309	+++	**588,612**	**589,1**
310	+++	**613,61**	**614,4**
311	+++	**597,595**	**598,3**
312	+++	**615,586**	**616,3**
313	+++	**586,624**	**587,4**
314	+++	**606,606**	**607,3**
315	+++	**600,02**	**600,3**
316	+++	**620,08**	**620,1**
317	+++	**588,612**	**589,2**
318	+++	**570,621**	**571,3**
319	+++	**584,648**	**585,3**
320	+++	**602,639**	**603,3**
321	+++	**597,06**	**597,2**
322	+++	**614,598**	**615,1**
323	+++	**604,615**	**605,3**
324	+++	**616,04**	**616,3**
325	+++	**605,07**	**605,3**

326	+++	**582,03**	**582,3**
327	+++	**616,04**	**616,3**
328	+++	**590,588**	**591,3**
329	+++	**600,02**	**600,3**
330	+++	**589,6**	**590,3**
331	+++	**595,635**	**596,3**
333	+++	**607,08**	**607,2**
335	+++	**599,03**	**599,1**
336	+++	**599,03**	**599,1**
337	+++	**604,08**	**604,1**
338	+++	**615,586**	**616,3**
339	+++	**613,626**	**614,4**
340	+++	**621,52**	**621,3**
341	+++	**639,51**	**639,3**
342	+++	**615,586**	**616,3**
343	+++	**588,616**	**589,3**
344	+++	**587,02**	**587,3**
345	+++	**581,04**	**581,1**
346	+++	**581,04**	**581,1**
347	+++	**589,6**	**590,4**
348	+++	**595,635**	**596,4**
349	+++	**613,626**	**614,4**
352	+++	**563,05**	**563,3**
353	+++	**609,662**	**610,3**
354	+++	**623,12**	**623,2**
355	+++	**586,624**	**587,3**
356	+++	**614,598**	**615,2**
357	+++	**596,607**	**597,2**
358	+++	**588,06**	**588,1**
359	+++	**606,05**	**606,1**
362	+++	**619,645**	**620,3**
363	+++	**585,636**	**586,3**

364	+++	**610,634**	**611,4**
365	+++	**589,6**	**590,4**
366	+++	**602,09**	**602,1**
367	+++	**589,6**	**590,3**
368	+++	**595,07**	**595,1**
369	+++	**589,05**	**589,3**
370	+++	**583,02**	**583,3**
371	+++	**616,574**	**617,3**
372	+++	**572,597**	**573,3**
373	+++	**573,585**	**574,3**
374	+++	**590,588**	**591,3**
375	+++	**587,612**	**588,3**
376	+++	**629,613**	**630,2**
377	+++	**630,601**	**631,1**
378	+++	**582,03**	**582,3**
379	+++	**572,597**	**573,3**
380	+++	**599,03**	**599,2**
381	+++	**581,05**	**581,3**
382	+++	**595,07**	**595,3**
475	+++	**587,652**	**588,2**
476	+++	**594,672**	**595,3**
477	+++	**603,08**	**603,3**
478	+++	**607,59**	**608,2**
479	+++	**565,578**	**566,3**
480	++	**586,624**	**587,2**
481	+++	**589,05**	**589,1**
482	+++	**583,568**	**584,2**
483	+++	**676,1**	**676,2**
484	+++	**586,624**	**587,3**
485	+++	**579,605**	**580,3**
486	+++	**573,585**	**574,1**
487	++	**598,635**	**599,4**

488	++	**598,635**	**599,4**
489	+++	**603,08**	**603,1**
490	+++	**604,615**	**605,4**
491	+++	**572,597**	**573,3**
492	+++	**604,615**	**605,3**
493	+++	**604,615**	**605,3**
494	+++	**601,559**	**602,2**
495	+++	**583,568**	**584,1**
496	+++	**582,58**	**583,1**
497	+++	**578,617**	**579,3**
498	+++	**590,588**	**591,2**
499	+++	**585,636**	**586,3**
500	+++	**586,624**	**587,2**
501	+++	**603,627**	**604,3**
502	+++	**608,578**	**609,2**
503	+++	**599,663**	**600,3**
504	+++	**590,588**	**591,3**
505	+++	**608,578**	**609,3**
506	+++	**584,608**	**585,3**
507	+++	**584,608**	**585,3**
508	+++	**613**	**613,3**
509	+++	**627**	**627,3**
510	+++	**609**	**609,3**
511	+++	**653,13**	**653,1**
512	+	**580,593**	**581,2**
513	+++	**587,612**	**588,2**
514	+++	**597,595**	**598,2**
515	+++	**600,651**	**601,2**

Внутривенный тест на толерантность к глюкозе (IVGTT) у яванских макак.

[00800] Старые (< 8 лет) яванские макаки (Macaca fascicularis; N=4-5/тестируемое изделие) голодали в течение ночи и подвергались анестезии кетамином перед внутривенным тестом на толерантность к глюкозе (IVGTT). Тестируемые изделия были составлены в концентрации 6 мг/мл в несущей среде (5% полиэтиленгликоля 400: 95% (12% (масс./об.) сульфобутиловый эфир-β-циклодекстрина в деионизированной воде)

(об./об.)]) и вводили внутривенно болюсно в периферическую вену за 1-6 минут до внутривенного теста на толерантность к глюкозе (IVGTT). IVGTT начинали с внутривенного болюсного введения глюкозы (0,5 г/кг в виде 50% раствора глюкозы). Образцы крови брали из периферической вены через 0, 1, 3, 5, 10, 20, 40 и 60 минут после завершения внутривенного болюсного введения глюкозы. Образцы крови собирали непосредственно в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, а плазму разделяли центрифугированием при 2500 g в течение 10 минут в течение 30 минут после сбора. Плазму во все моменты времени анализировали на концентрацию инсулина (мкЕд/мл) с использованием иммунологического анализатора Cobas e411. Площадь инсулина под кривой (AUC) рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (v 9). Как проиллюстрировано на ФИГ. 1, наблюдали увеличение секреции инсулина, что согласуется со значительным увеличением AUC инсулина после введения соединений **145**, **171**, **313**, **326**, **335**, **355** и **338**, соответственно.

Эквиваленты

[00801] Изложенное выше раскрытие может охватывать несколько различных вариантов осуществления с независимой пригодностью. Хотя каждый из этих вариантов осуществления был раскрыт, его конкретные варианты осуществления, раскрытые и проиллюстрированные в данном документе, не следует рассматривать в ограничивающем смысле, поскольку возможны многочисленные вариации. Предмет вариантов осуществления включает все новые и неочевидные комбинации и подкомбинации различных элементов, признаков, функций и/или свойств, раскрытых в данном документе. В нижеследующей формуле изобретения, в частности, указываются определенные комбинации и подкомбинации, рассматриваемые как новые и неочевидные. Альтернативные варианты осуществления, как и другие комбинации и подкомбинации признаков, функций, элементов и/или свойств, могут быть заявлены в этой заявке, в приложениях, претендующих на приоритет этой заявки, или в родственных заявках. Такие формулы изобретения, независимо от того, направлены ли они на другой вариант осуществления или на тот же вариант осуществления, являются ли они более широкими, узкими, равными или отличными по объему от исходной формулы изобретения, также считаются включенными в предмет данного изобретения.

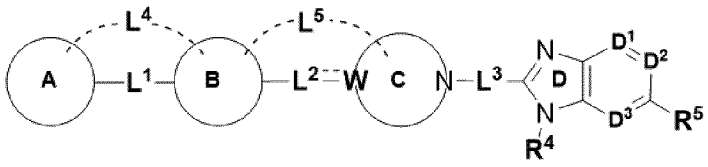
[00802] Один или более признаков любых вариантов осуществления, описанных в данном документе или на фигурах, могут быть объединены с одним или более признаками любых других вариантов осуществления, описанных в данном документе или на фигурах, не выходя за рамки данного раскрытия.

[00803] Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитированные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.. Хотя предшествующее раскрытие было описано довольно подробно в качестве иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалистам в данной области техники в свете изложенного в данном раскрытии будет

легко очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от сущности и объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



I

где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$ или $-CF_3$;

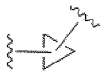
кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, или замещенный или незамещенный бициклический цикл;

кольцо **C** представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, каждый из которых содержит по меньшей мере один N, связанный с $\mathbf{L^3}$, как изображено;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$;

W представляет собой N, $C\mathbf{R^{14}}$, или C; когда **W** представляет собой $C\mathbf{R^{14}}$, соседняя пунктирная линия указывает на одинарную связь; когда **W** представляет собой C, соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(H)=;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из связи, -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, $-CF_2-$, -CHF-, -CH(OH)-, -NH-, -N(Me)- и  ;

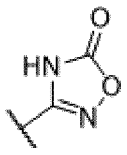
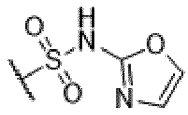
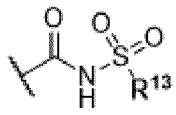
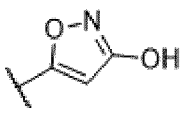
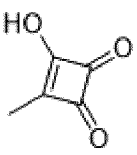
$\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-;

$\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует;

$\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -

SO_2NHMe, $-B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,

и тетразолила;

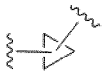
каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}NCO-$ и $\mathbf{R^{11}R^{12}}N-$;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

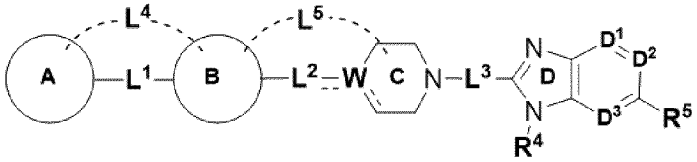
$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил, алкил, галогеналкил, метил, CH_2F или CH_2OH;

где когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда как $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-C(H)=$, $-SO_2-$, -O-, так и  , или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба.

2. Соединение формулы **Ia** или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



Ia

где **A** представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, $-NMe_2$ или $-CF_3$;

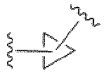
кольцо **B** представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

кольцо **C** является дополнительно незамещенным или дополнительно замещенным и/или связанным мостиком;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$;

W представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи; когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь или $\mathbf{L^2}$ представляет собой $-C(H)=$;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, $-CH_2-$, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, $-OCH_2-$, -OC(H, Me)-, $-CH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$ и $-SO_2NH-$;

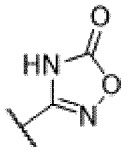
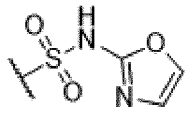
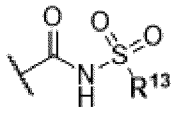
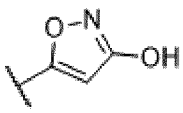
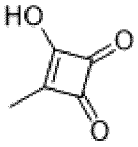
$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-C(H)=$, $-CF_2-$, $-SO_2-$, -O-, NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой $-CH_2-$ или -C(O)-;

$\mathbf{L^4}$ отсутствует, или $\mathbf{L^4}$ вместе с $\mathbf{L^1}$ и кольцами **A** и **B** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует;

$\mathbf{L^5}$ отсутствует, или $\mathbf{L^5}$ вместе с $\mathbf{L^2}$ и кольцами **B** и **C** образуют конденсированный трицикл, и $\mathbf{L^4}$ отсутствует;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

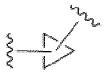
$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,      и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO- и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-;

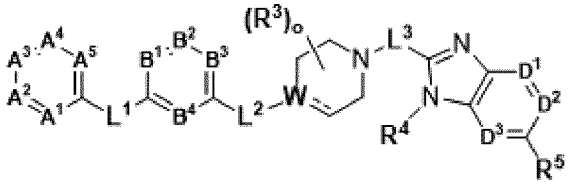
$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

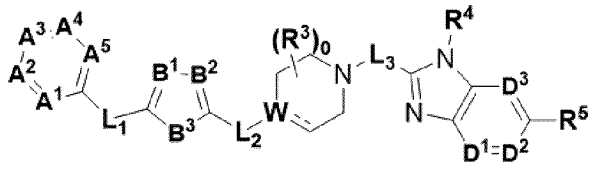
$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

где когда $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$, $\mathbf{L^4}$ отсутствует, и $\mathbf{L^5}$ отсутствует, тогда как $\mathbf{L^2}$ представляет собой -C(O)-, $-CH_2-$, -C(H)=, $-SO_2-$, -O-, так и  , или $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-, или оба.

3. Соединение по п. 1 в соответствии с формулой **IIa** или **IIb**, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



IIa



IIb

где ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$, и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

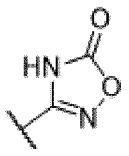
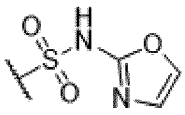
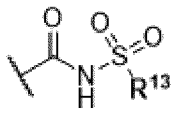
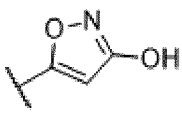
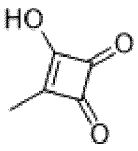
ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^2}$, где в формуле **IIb**, $\mathbf{B^4}$ отсутствует;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или $C\mathbf{R^6}$;каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,      и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила;

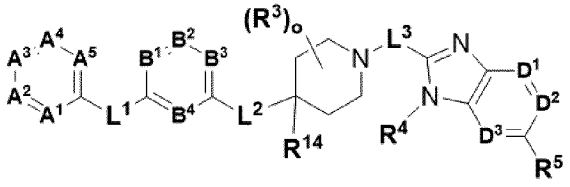
$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

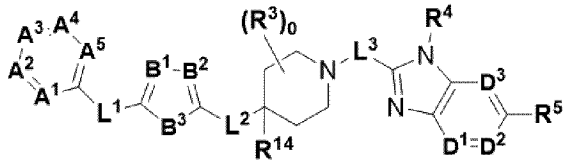
$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

O представляет собой 1, 2, 3 или 4.

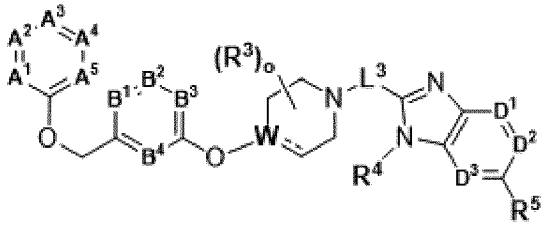
4. Соединение по п. 1 в соответствии с формулой **IIc**, **IId**, **IIg** или **IIh** или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



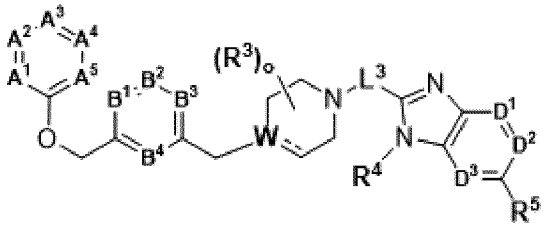
IIc



IId



IIg



IIh

где ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$, и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$, где в формуле **IIb**, $\mathbf{B^4}$ отсутствует;

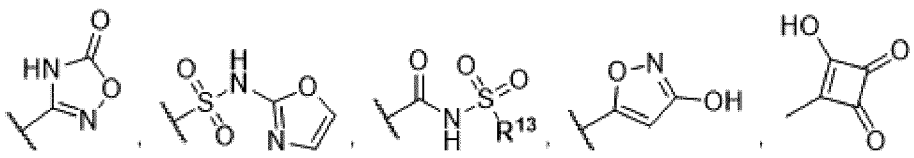
ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$,  и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

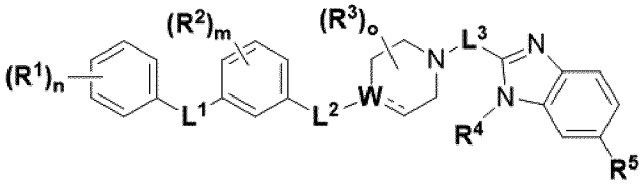
$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил, метил, CH_2F или

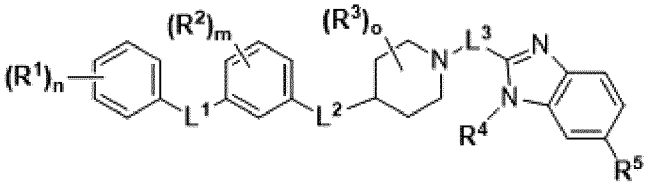
CH_2OH; и

O представляет собой 1, 2, 3 или 4.

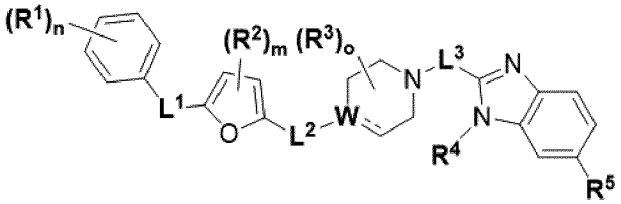
5. Соединение по п. 1 в соответствии с любой из следующих формул, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер:



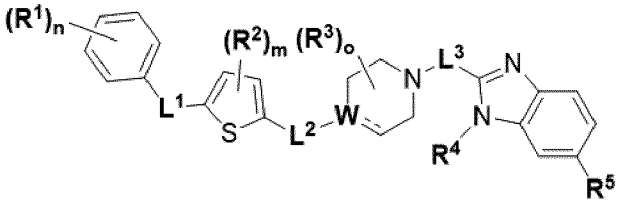
III



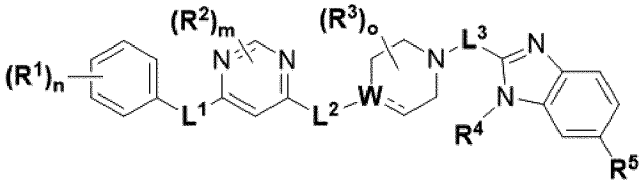
IIIa



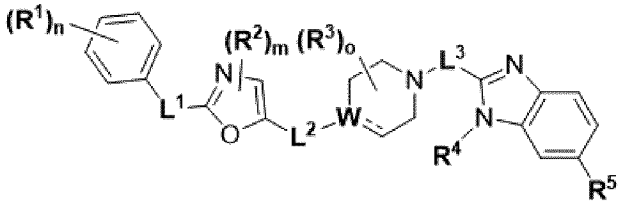
IV



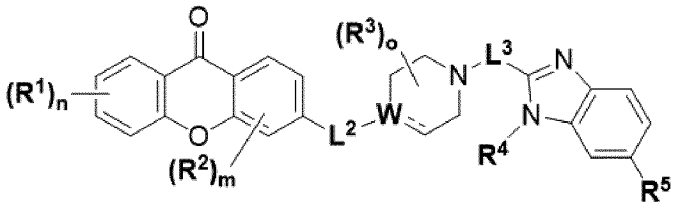
V



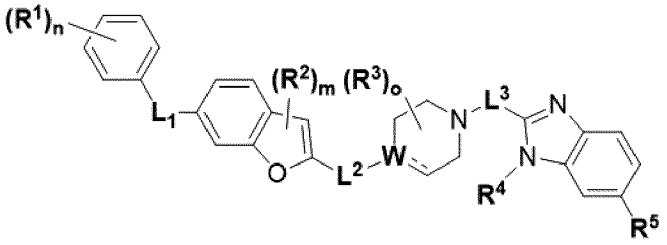
VI



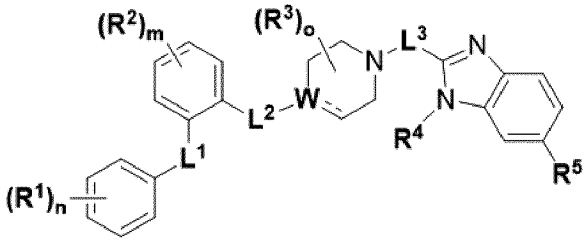
VII



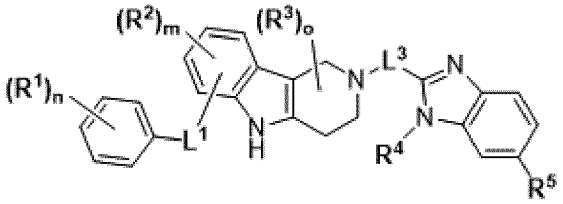
VIII



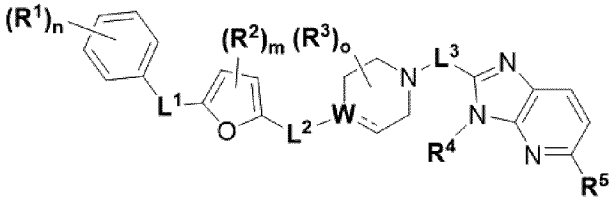
IX



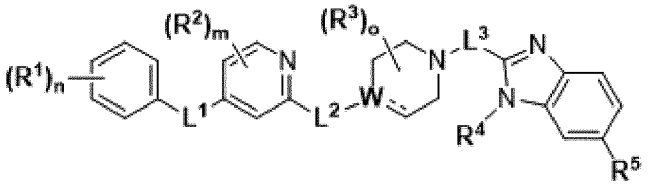
X



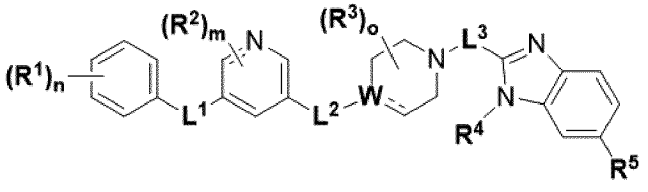
XI



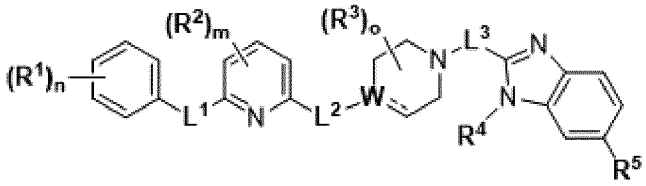
XII



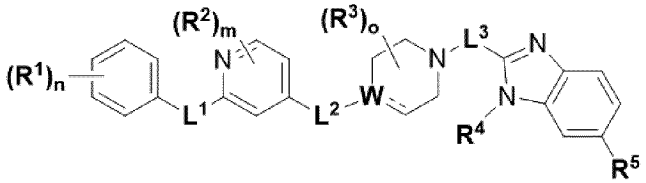
XIII



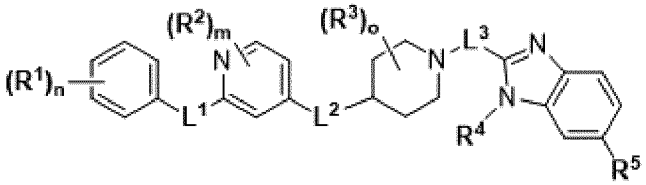
XIV



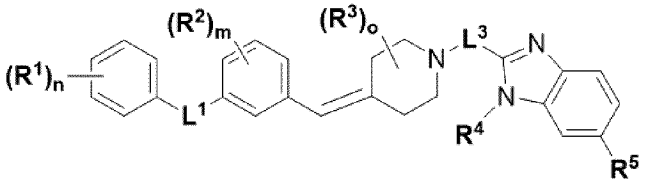
XV



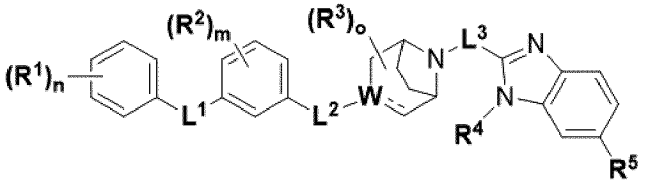
XVI



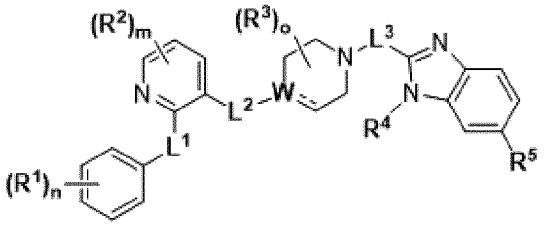
XVIa



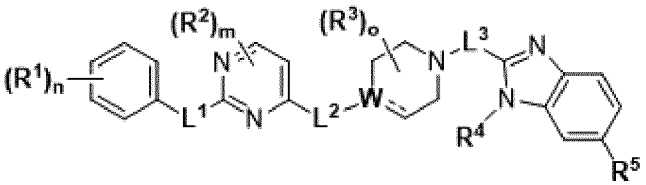
XVII



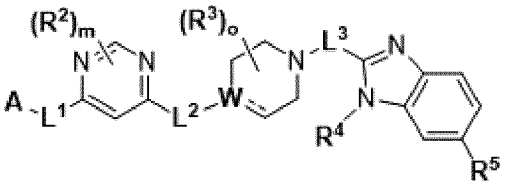
XVIII



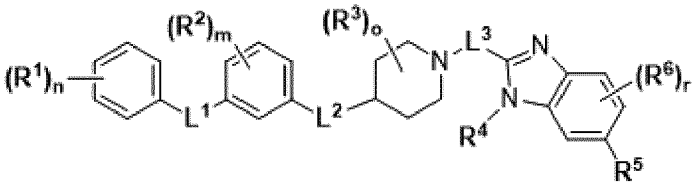
XXV



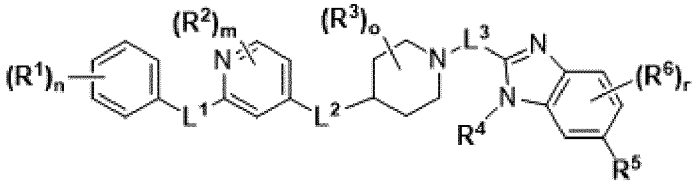
XXVI



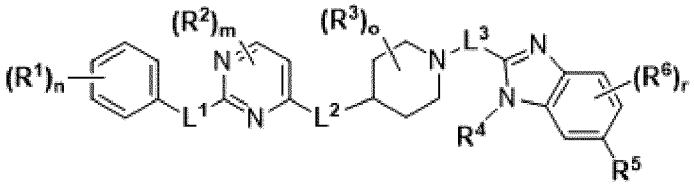
XXVII



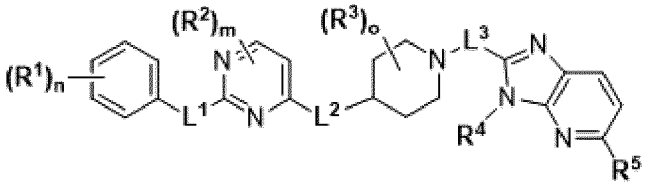
XXXIX



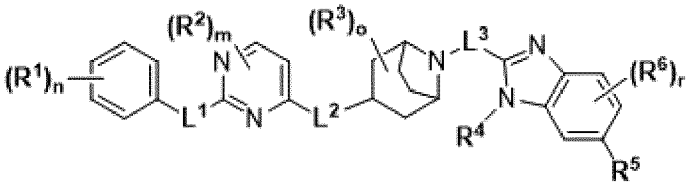
XL



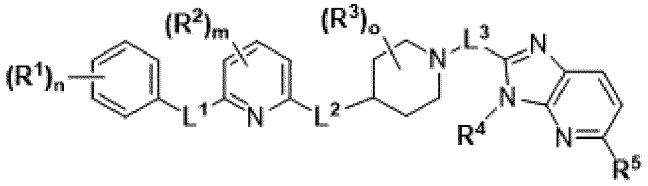
XLI



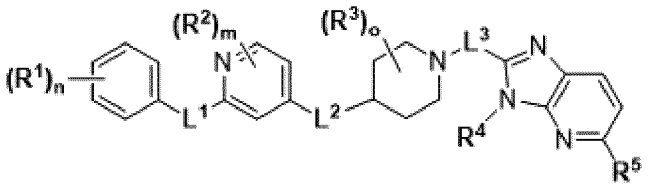
XLII



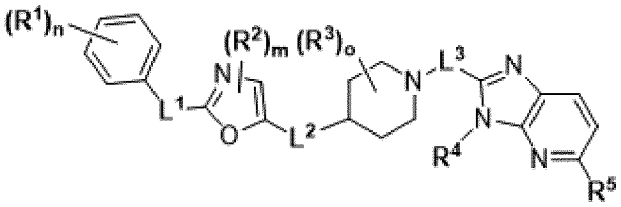
XLIII



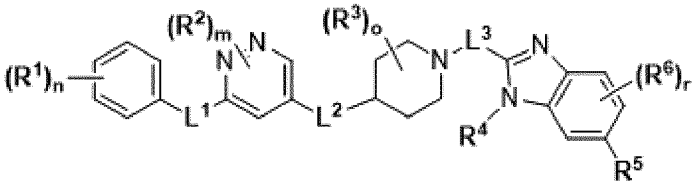
XLIV



XLV



VLVI



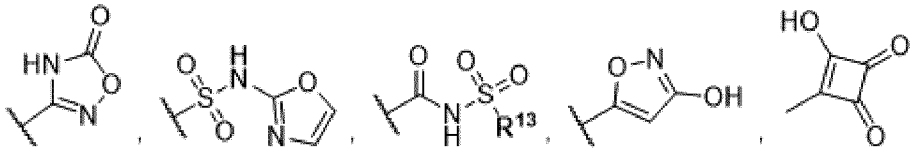
XLVII

где каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, $-COCF_3$, $-C(OH)CF_3$, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, $-CONHSO_2N(Me)_2$, $-PO_3H_2$, -PO(Me)(OH), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-B(OH)_2$, 
и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

каждый $\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

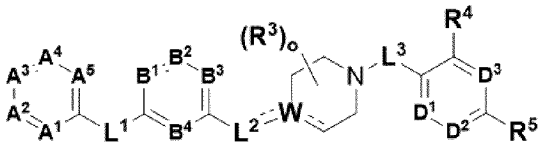
каждый $\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{14}}$ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил, метил, CH_2F или CH_2OH

n равно целому числу от 0 до 5; **m** равно целому числу от 0 до 4; **o** равно целому

числу от 0 до 4; и **r** равно целому числу от 0 до 3.

6. Соединение формулы **XXX** или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



XXX

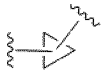
где **W** представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одинарные связи; когда **W** представляет собой C, одна соседняя пунктирная линия указывает на двойную связь;

ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{B^1}$, $\mathbf{B^2}$, $\mathbf{B^3}$ и $\mathbf{B^4}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^2}$;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$, и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-. -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-, -CHF-, -CH(OH)-, NH-, -N(Me)- и  ;

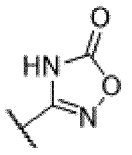
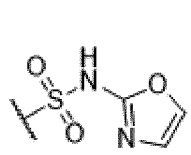
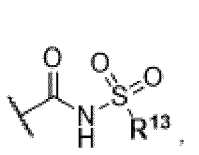
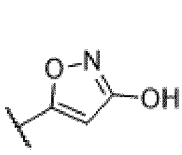
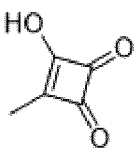
$\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2- или -C(O)-;

каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^2}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$,  ,  ,  ,  ,  , и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного

алкила, галогена, гидроксила, алкоксила, $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO- и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$N-;

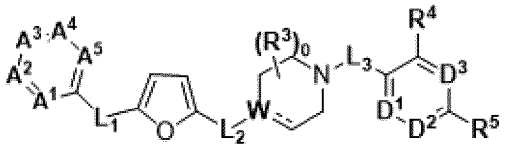
$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

o равно целому числу от 0 до 4.

7. Соединение формулы **XXXI** или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



XXXI

где **W** представляет собой N, CH или C; когда **W** представляет собой CH, соседние пунктирные линии обозначают одиночные связи; ноль, один или два из $\mathbf{A^1}$, $\mathbf{A^2}$, $\mathbf{A^3}$, $\mathbf{A^4}$ и $\mathbf{A^5}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^1}$;

ноль, один или два из $\mathbf{D^1}$, $\mathbf{D^2}$ и $\mathbf{D^3}$ представляют собой N, а остальные представляют собой CH или C$\mathbf{R^6}$;

каждый $\mathbf{R^1}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

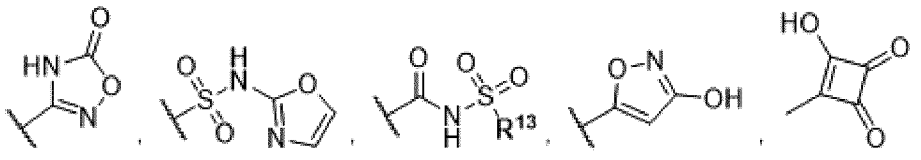
$\mathbf{L^1}$ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH_2-, -NH-, -N(Me)-, -N(Et)-, -OCH_2-, -CH_2O-, -$NHCH_2$-, -N(Me)CH_2- и -SO_2NH-;

$\mathbf{L^2}$ выбран из группы, состоящей из связи, -C(O)-, -CH_2-. -C(H)=, -SO_2-, -O-, -CF_2-, -CHF-, -CH(OH)-, NH-, -N(Me)- и  ;

$\mathbf{L^3}$ представляет собой -C_2- или -C(O)-;

каждый $\mathbf{R^3}$ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, галогена, циано, азидо, алкокси, галогеналкокси и $\mathbf{R^{11}R^{12}}$NCO-;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой незамещенный алкил, замещенный алкил, незамещенный арилалкилен, замещенный арилалкилен, незамещенный гетероалкил, замещенный гетероалкил, незамещенный гетероарилалкилен, замещенный гетероарилалкилен, незамещенный гетероциклоалкилалкилен или замещенный гетероциклоалкилалкилен;

$\mathbf{R^5}$ выбран из группы, состоящей из -COOH, -$COCF_3$, -C(OH)CF_3, -CONHCN, -CONHOH, CONHOMe, -$CONHSO_2N(Me)_2$, -PO_3H_2, -PO(Me)(OH), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -$B(OH)_2$, 
и тетразолила;

каждый $\mathbf{R^6}$ независимо выбран из группы, состоящей из F и метила;

$\mathbf{R^{11}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{12}}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^{13}}$ представляет собой водород или алкил; и

O представляет собой 1, 2, 3 или 4.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ представляет собой H или F.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где **m** равно 0, а **o** равно 0.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где **W** представляет собой N или CH.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где **W** представляет собой C.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где **W** представляет собой CH

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где **W** представляет собой N.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из азетидин-3-ил-метила, (3R)-азетидин-3-ил-метила, (3S)-азетидин-3-ил-метила, (S)-бута-4-ил-1,3-диола, бутан-1-ил-она, 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метила, (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метила, 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метила, 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метила, изоксазол-5-ил-метила, (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метила, 1-метокси-циклопроп-1-ил-метила, метоксиэтан-2-ила, 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метила, {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила}, {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила}, {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила}, оксетан-2-ил-метила, (2S)-оксетан-2-ил-метила, оксетан-3-ил-метила, (3R)-оксетан-3-ил-метила, 1,3-оксазол-2-ил-метила и 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метила.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метила, оксетан-2-ил-метила, (2S)-оксетан-2-ил-метила, оксетан-3-ил-метила, (3R)-оксетан-3-ил-метила и 1,3-оксазол-2-ил-метила.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из азетидин-3-ил-метила, (3R)-азетидин-3-ил-метила, (3S)-азетидин-3-ил-метила, (S)-бута-4-ил-1,3-диола, бутан-1-ил-она, 1-(цианометил)-циклопроп-1-ил-метила, 1-(фторметил)-циклопроп-1-ил-метила, 1-гидроксил-циклопроп-1-ил-метила, изоксазол-5-ил-метила, (1-метил-1H-имидазол-5-ил)-метила, 1-метокси-циклопроп-1-ил-метила, метоксиэтан-2-ила, 1-(2-метоксиэтил)-циклопроп-1-ил-метила, {[1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила}, {[(2R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила}, {[(2S)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)азетидин-2-ил]метила} и 2-оксабицикло[2.1.1]гекса-1-ил-метила.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из оксетан-2-ил-метила и (1-этил-1H-имидазол-5-ил)-метила.

18. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой оксетан-2-ил-метил.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой (2S)-оксетан-2-ил-метил.

20. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой (1-этил-1H-

имидазол-5-ил)-метил.

21. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ выбран из группы, состоящей из оксетан-3-ил-метила и 1,3-оксазол-2-ил-метила.

22. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой (3R)-оксетан-3-ил-метил.

23. Соединение по любому из пп. 1-15, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой 1,3-оксазол-2-ил-метил.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов в соответствии с формулой **XXX**, где $\mathbf{R^4}$ представляет собой H.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH или -COOMe.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой -COOH

27. Соединение по любому из пп. 1-24, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой тетразолил.

28. Соединение по любому из пп. 1-24, где $\mathbf{R^5}$ представляет собой 1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-, -C(O)- или -SO_2-.

30. Соединение по любому из пп. 1-28, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH= или -O-.

31. Соединение по любому из пп. 1-28, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CF_2-, -CHF- или -CHOH-.

32. Соединение по любому из пп. 1-29, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-.

33. Соединение по любому из пп. 1-28, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой NH- или -N(Me)-.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов в соответствии с формулой **XXX**, где $\mathbf{L^2}$ представляет собой связь

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $\mathbf{L^3}$ представляет собой -CH_2-.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, где $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов в соответствии с формулой **XXX**, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O- или -OCH_2-.

38. Соединение по любому из пп. 1-29 и 37, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; и $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2- или -CO -.

39. Соединение по любому из пп. 1-29 и 36-38, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-; и $\mathbf{L^3}$ представляет собой -C(O)-.

40. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -O-.

41. Соединение по любому из пп. 1-39, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2O-.

42. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -NH-.

43. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Me)-.

44. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -N(Et)-.

45. Соединение по любому из пп. 1-37, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OCH_2-.

46. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -OC(H, Me)-.

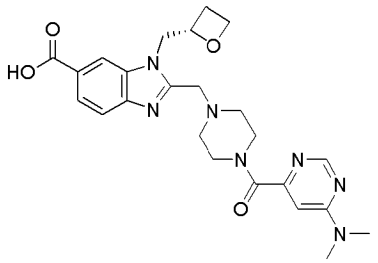
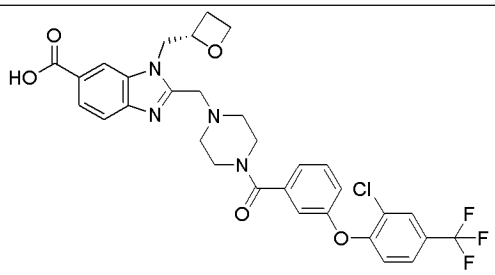
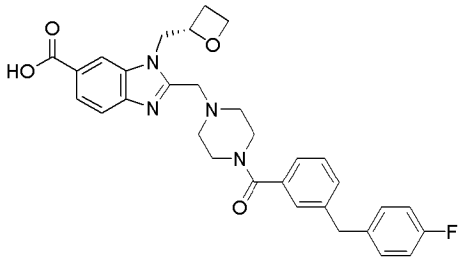
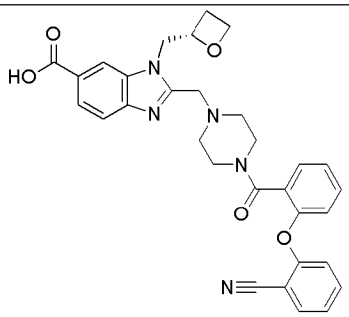
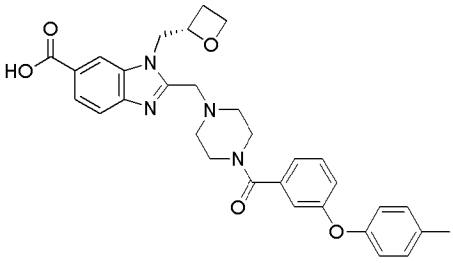
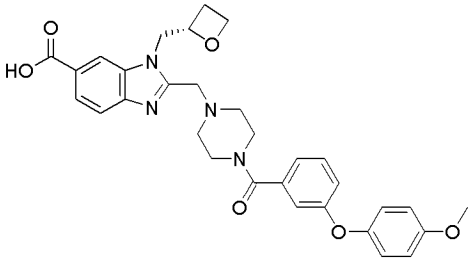
47. Соединение по любому из пп. 1-39 и 41, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-CH_2O-$.

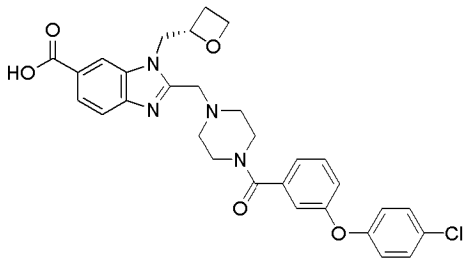
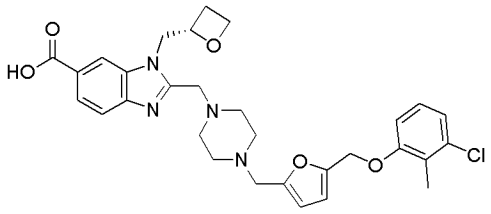
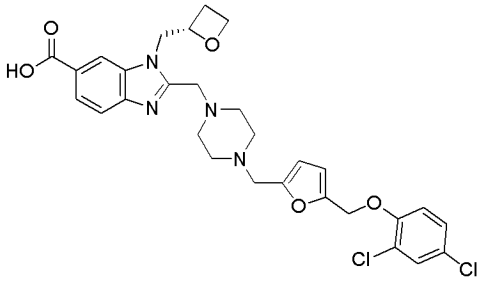
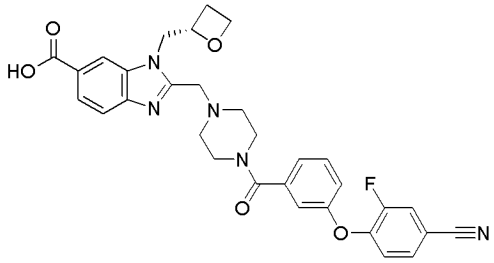
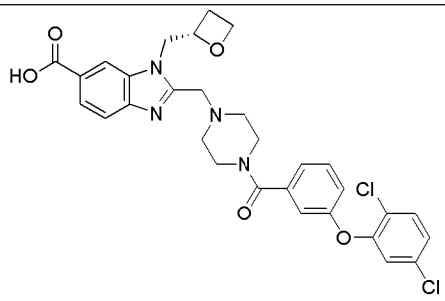
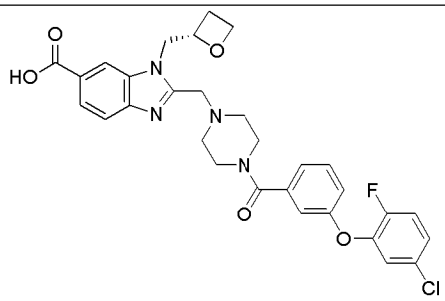
48. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-NHCH_2-$.

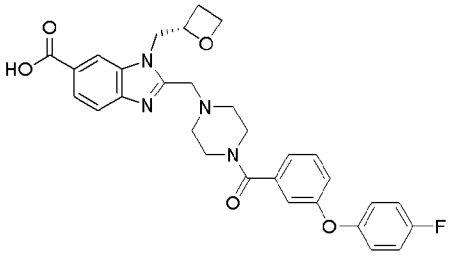
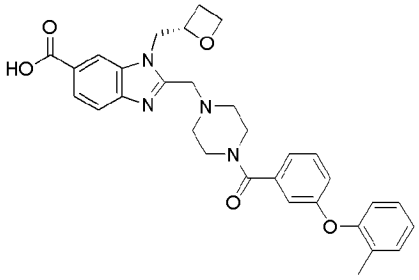
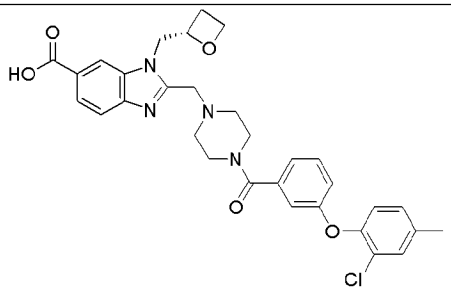
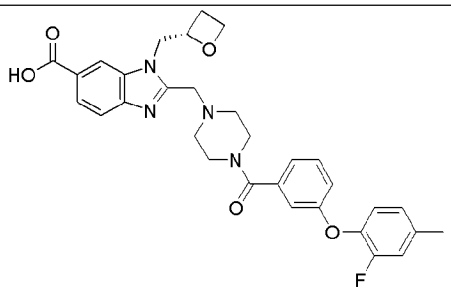
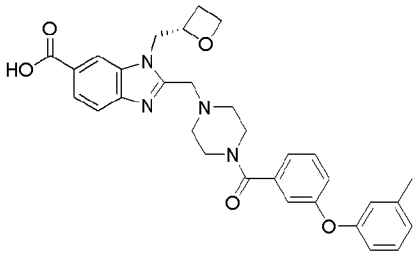
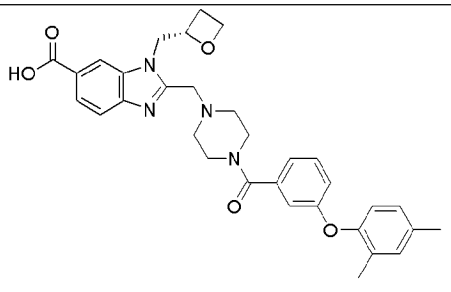
49. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-N(Me)CH_2-$.

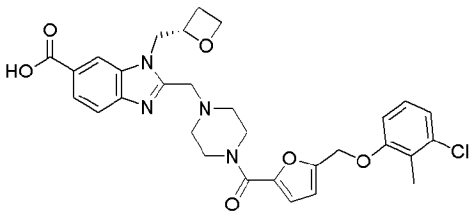
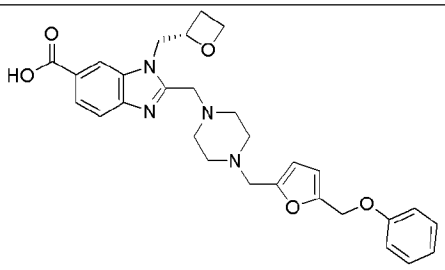
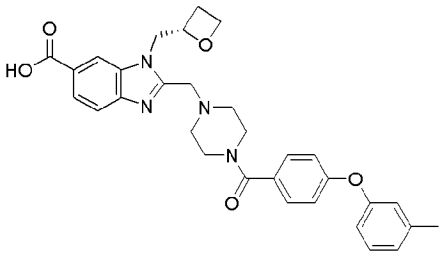
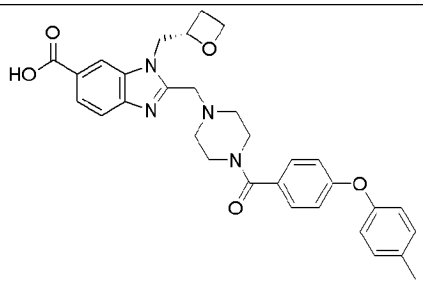
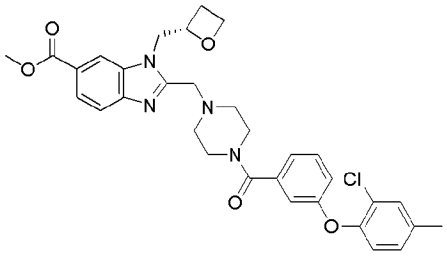
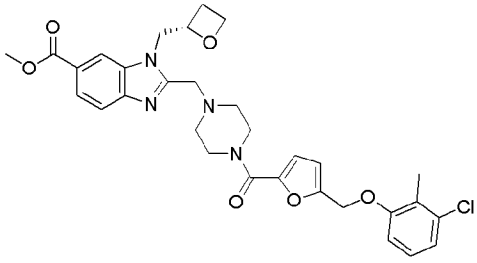
50. Соединение по любому из пп. 1-36, где $\mathbf{L^1}$ представляет собой $-SO_2NH-$.

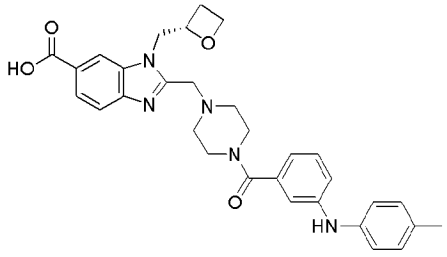
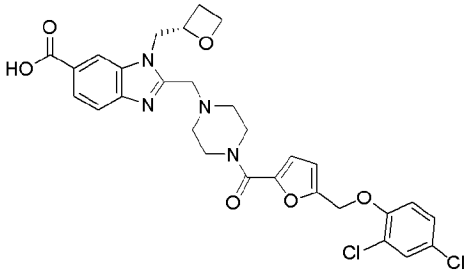
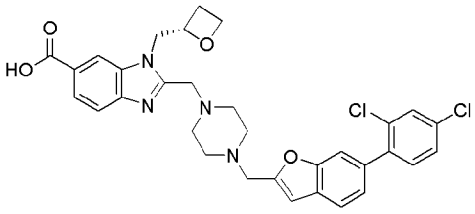
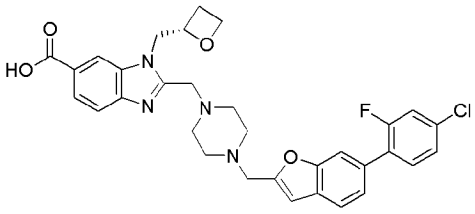
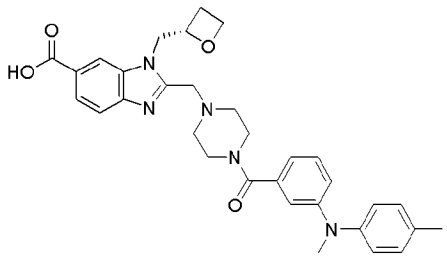
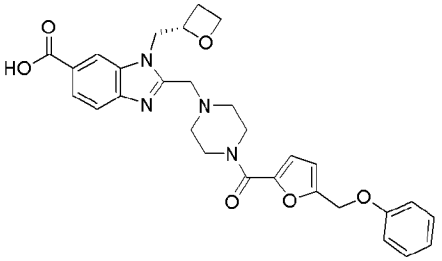
51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из следующих, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

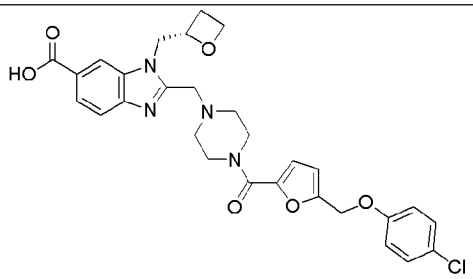
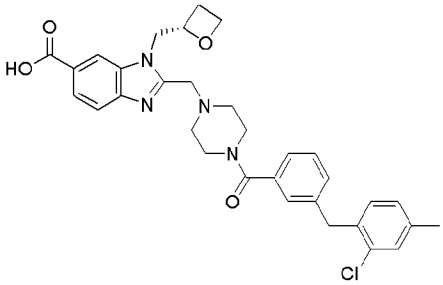
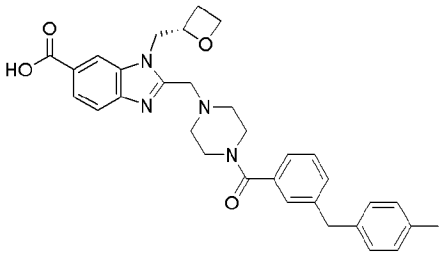
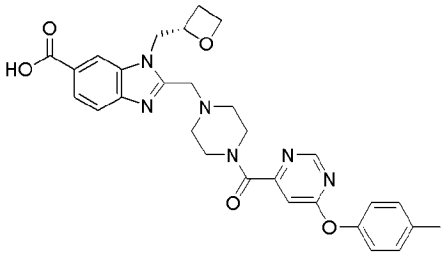
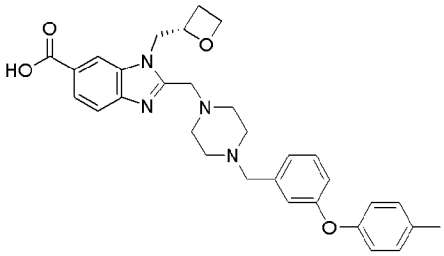
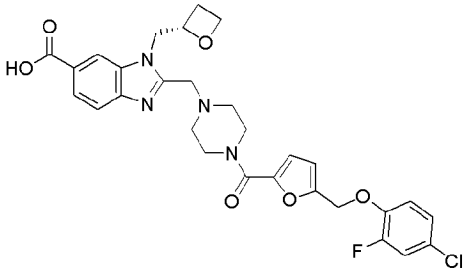
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

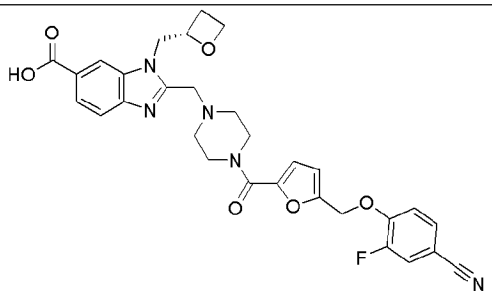
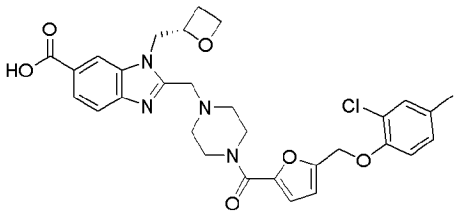
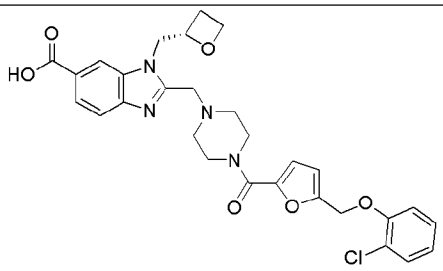
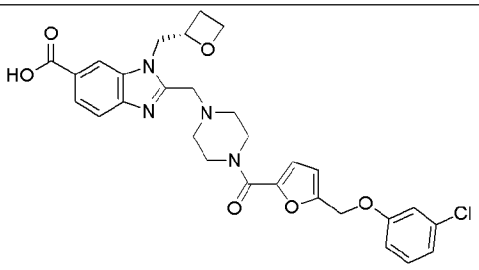
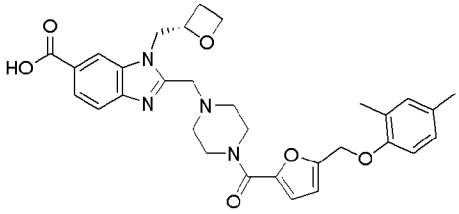
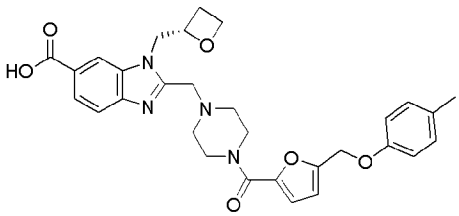
Соединение	Структура
7	
8	
9	
10	
11	
12	

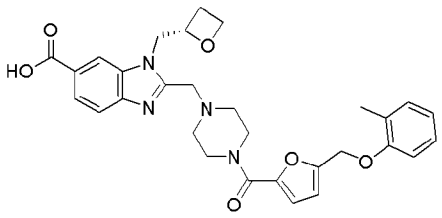
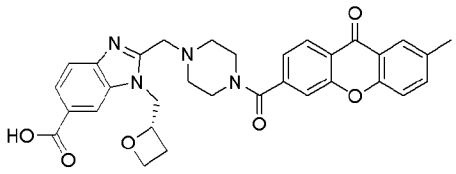
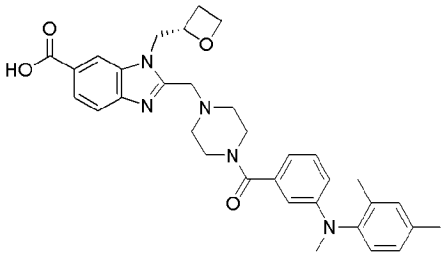
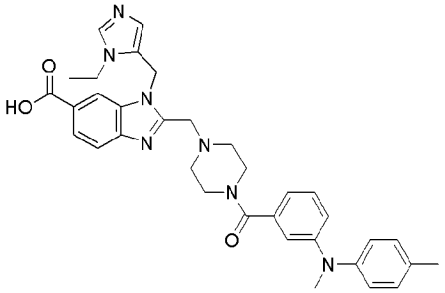
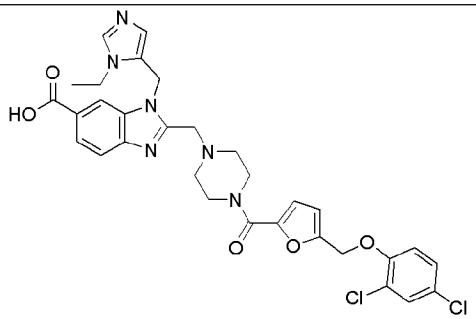
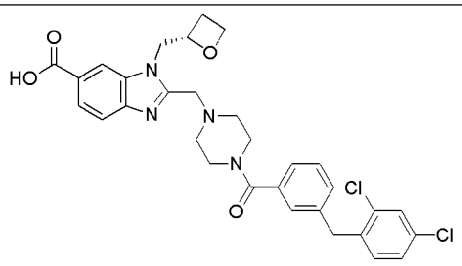
Соединение	Структура
13	
14	
15	
16	
17	
18	

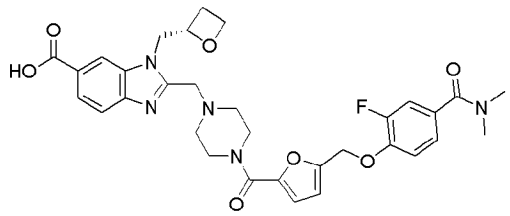
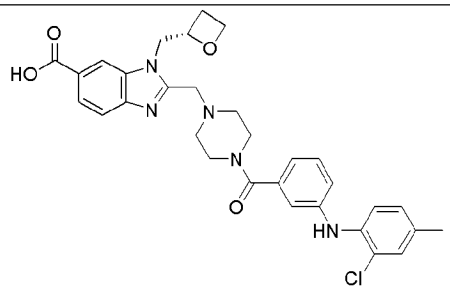
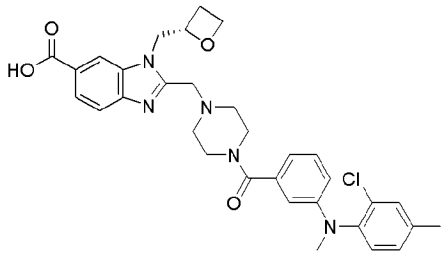
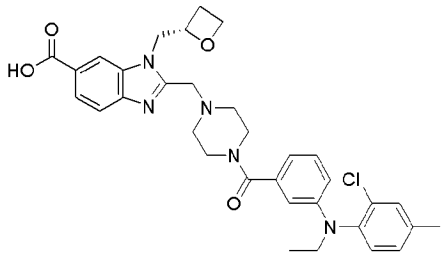
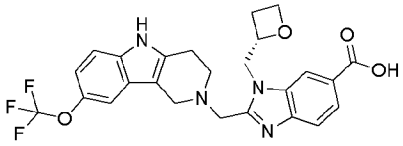
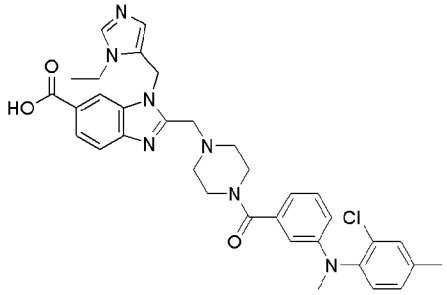
Соединение	Структура
19	
20	
21	
22	
23	
24	

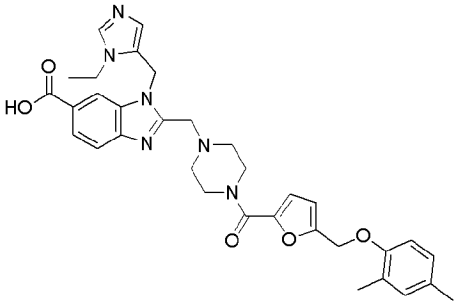
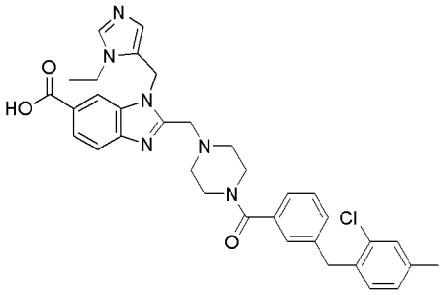
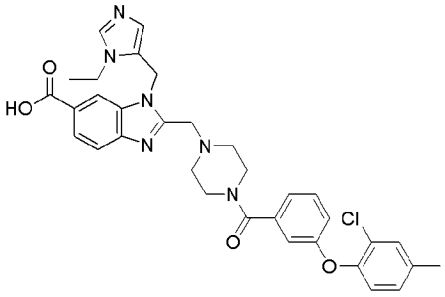
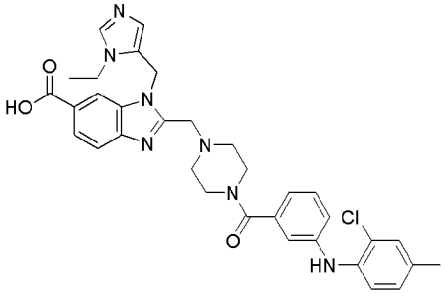
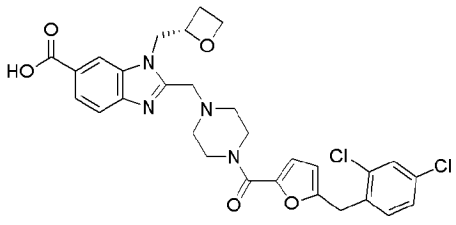
Соединение	Структура
25	
26	
27	
28	
29	
30	

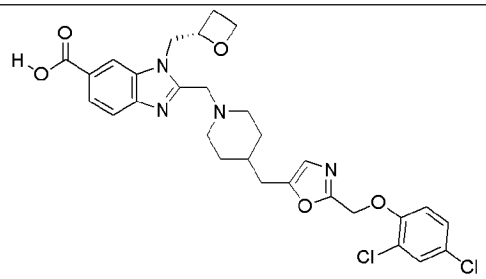
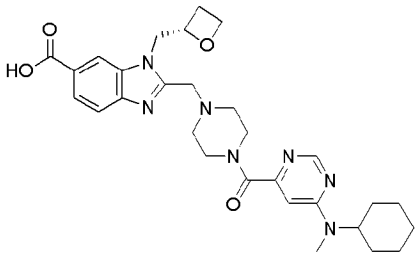
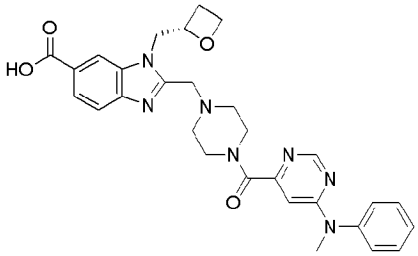
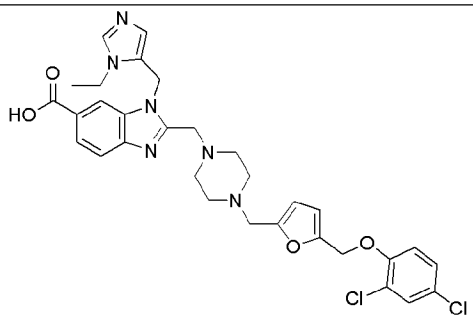
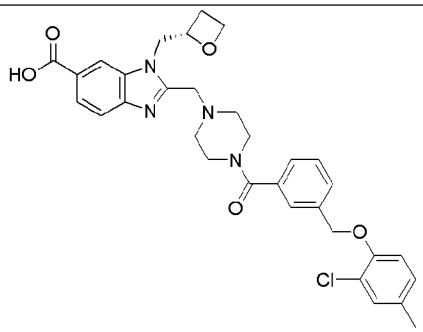
Соединение	Структура
31	
32	
33	
34	
35	
36	

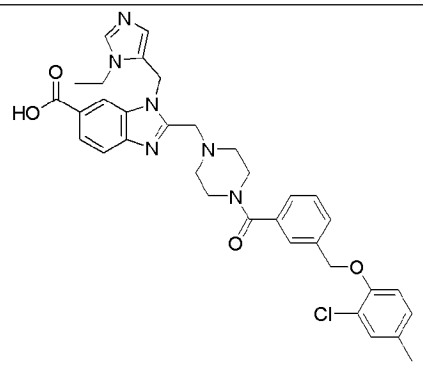
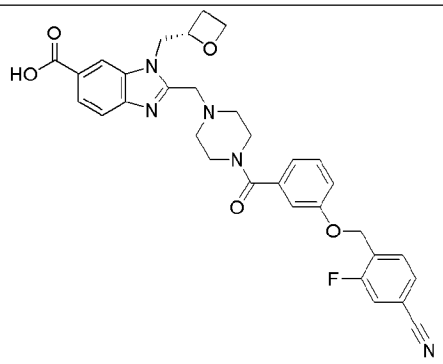
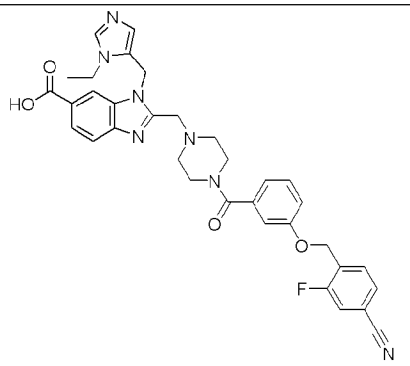
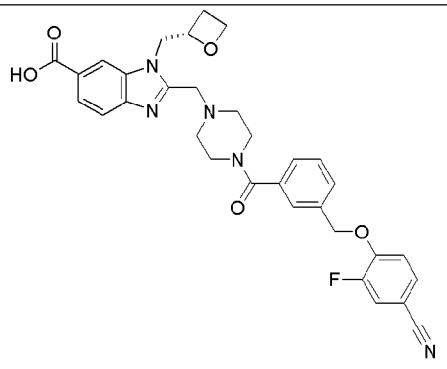
Соединение	Структура
37	
38	
39	
40	
41	
42	

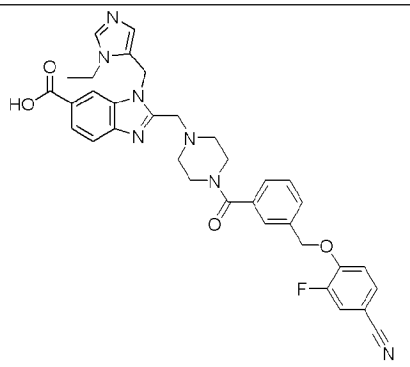
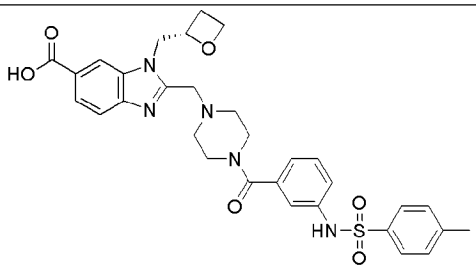
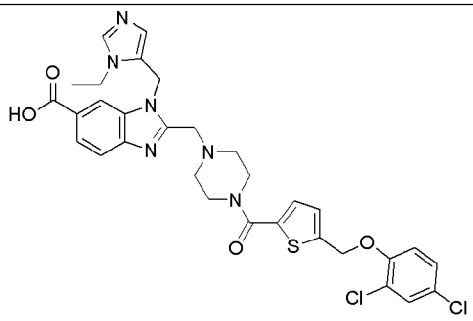
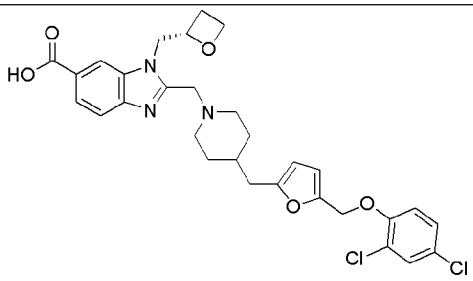
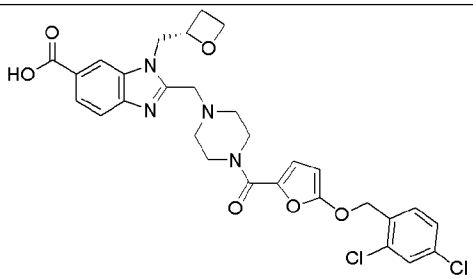
Соединение	Структура
43	
44	
45	
46	
47	
48	

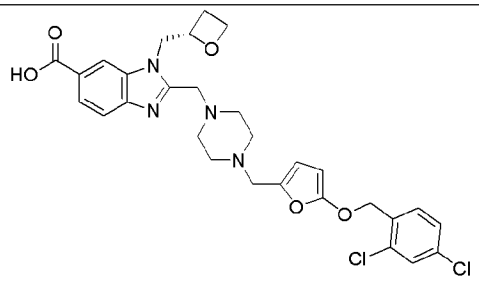
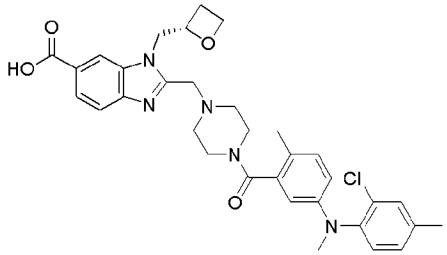
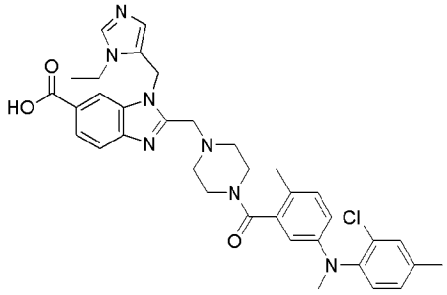
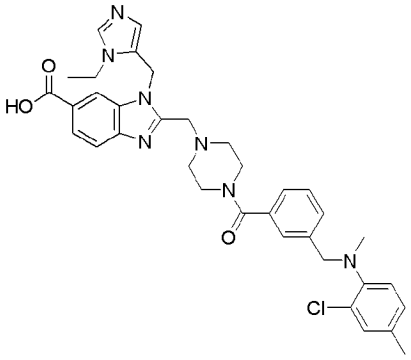
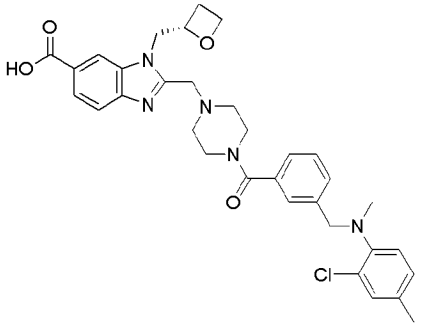
Соединение	Структура
49	
50	
51	
52	
53	
54	

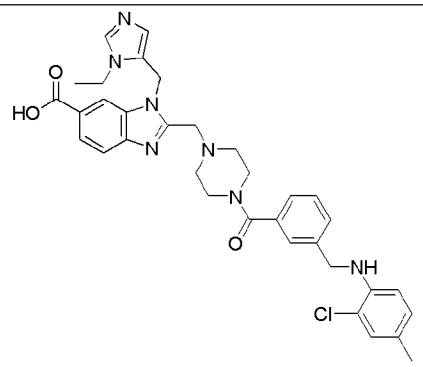
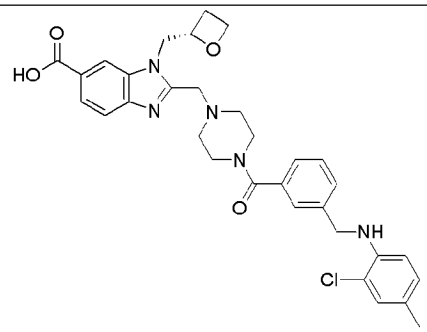
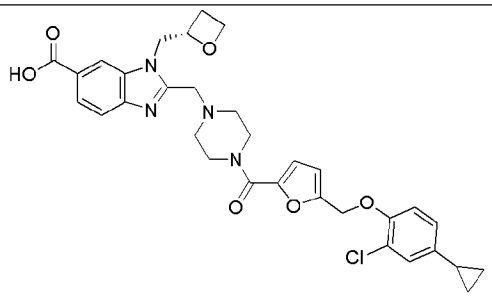
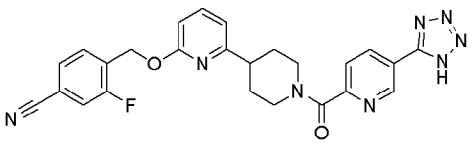
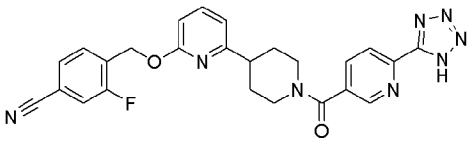
Соединение	Структура
55	
56	
57	
58	
59	

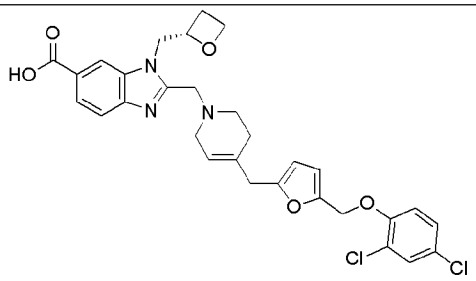
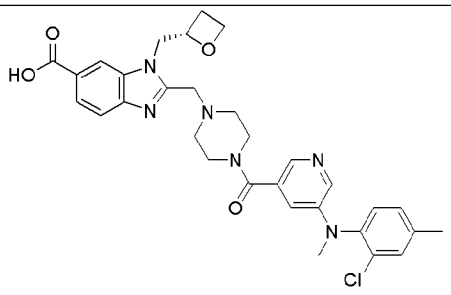
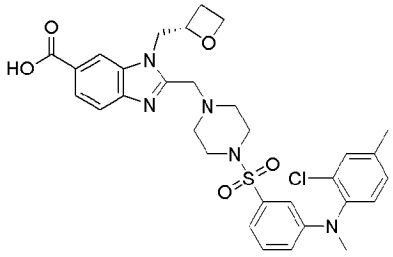
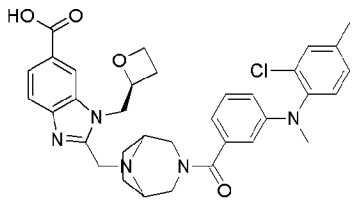
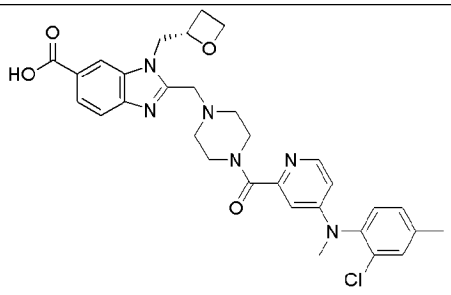
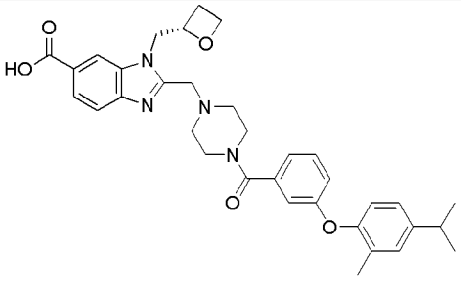
Соединение	Структура
60	
61	
62	
63	
64	

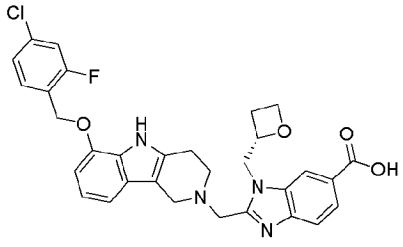
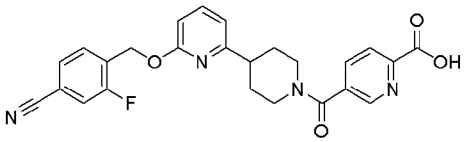
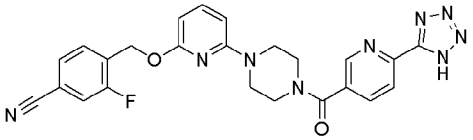
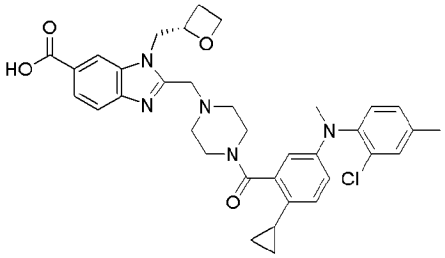
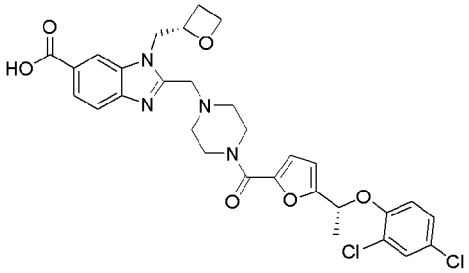
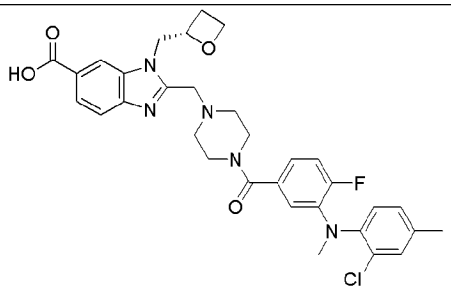
Соединение	Структура
65	
66	
67	
68	

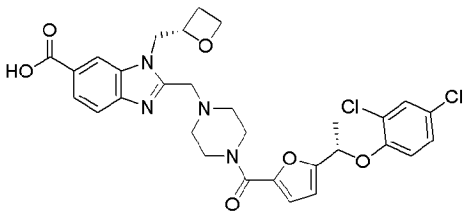
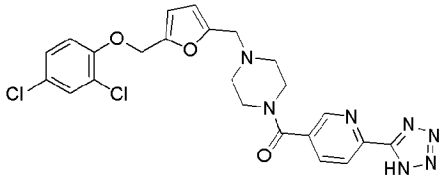
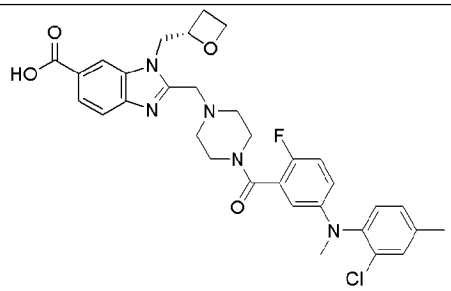
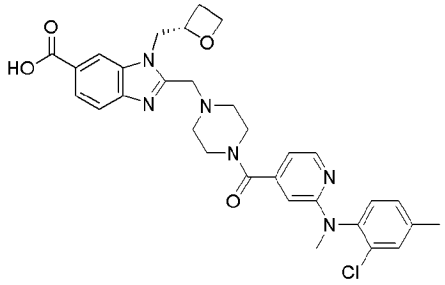
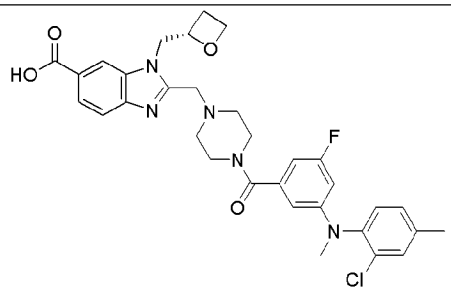
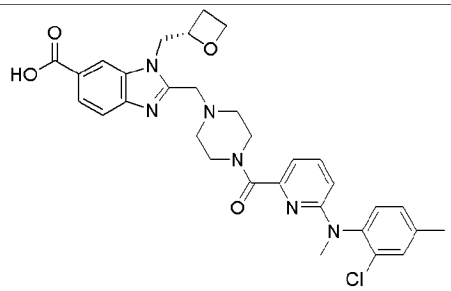
Соединение	Структура
69	
70	
71	
72	
73	

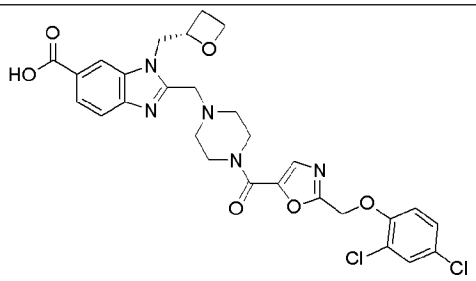
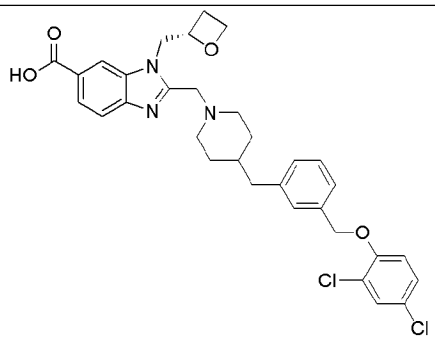
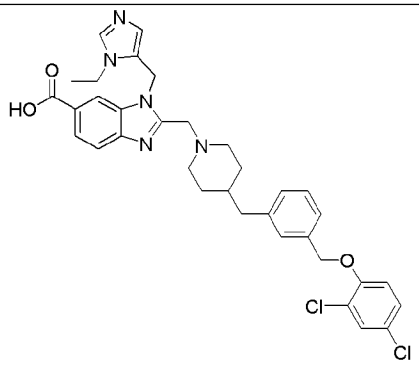
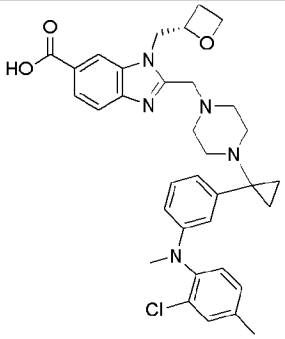
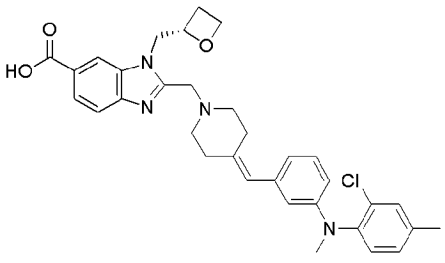
Соединение	Структура
74	
75	
76	
77	
78	

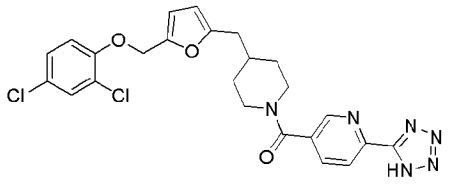
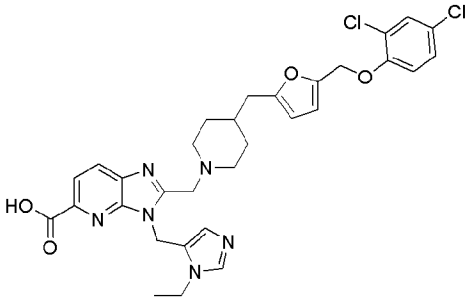
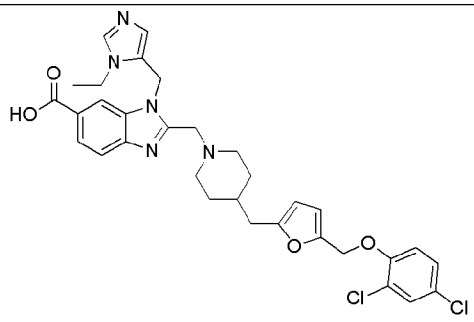
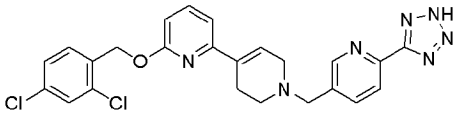
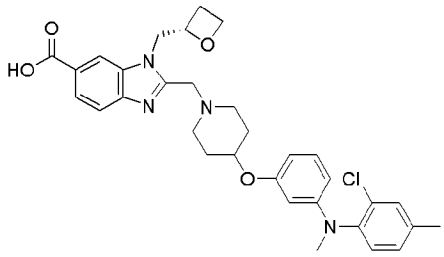
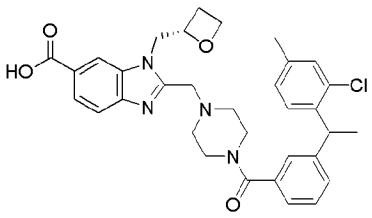
Соединение	Структура
79	
80	
81	
82	
83	

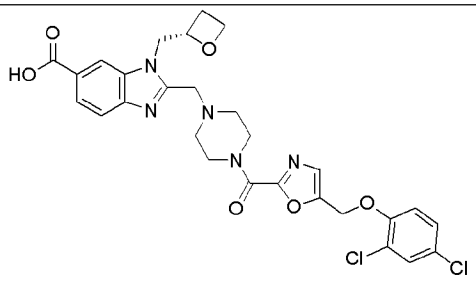
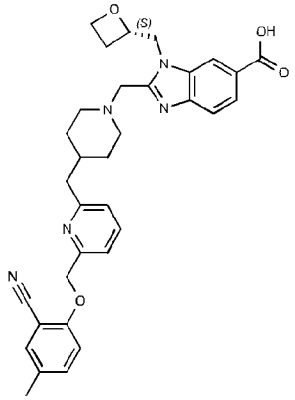
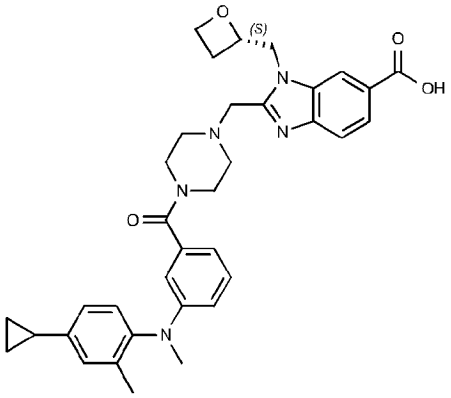
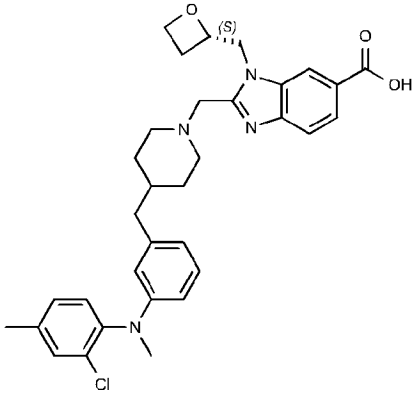
Соединение	Структура
84	
85	
86	
87	
88	
89	

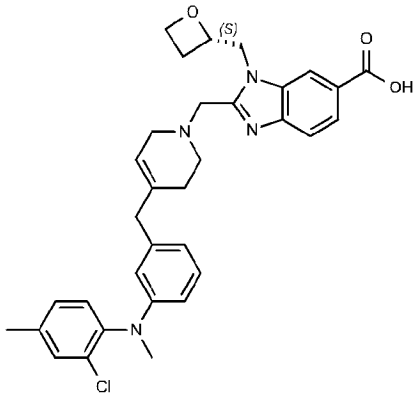
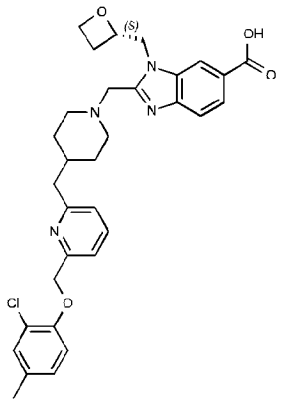
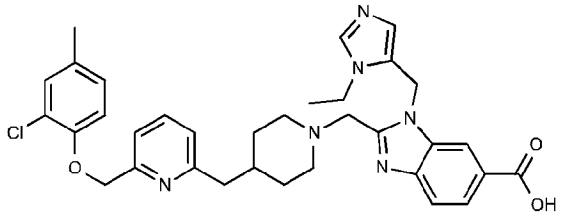
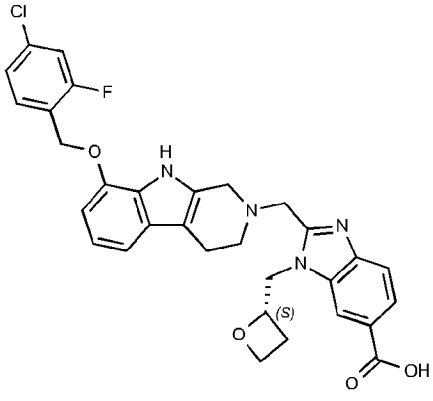
Соединение	Структура
90	
91	
92	
93	
94	
95	

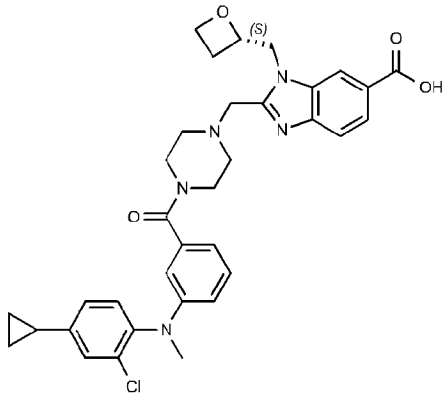
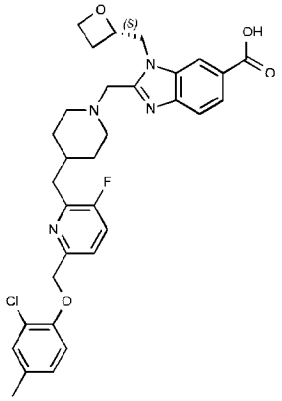
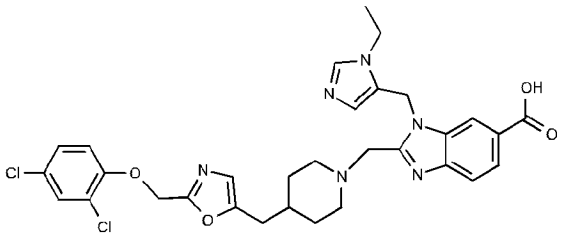
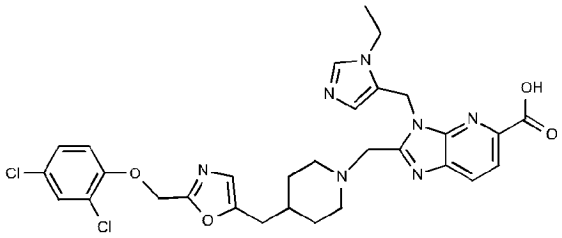
Соединение	Структура
96	
97	
98	
99	
100	
101	

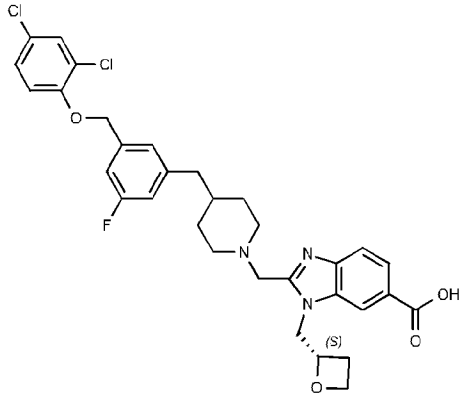
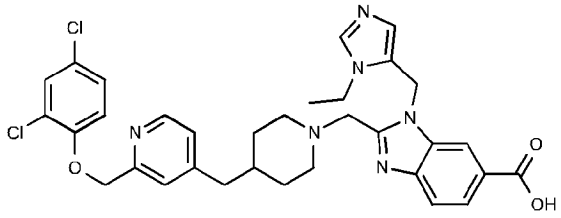
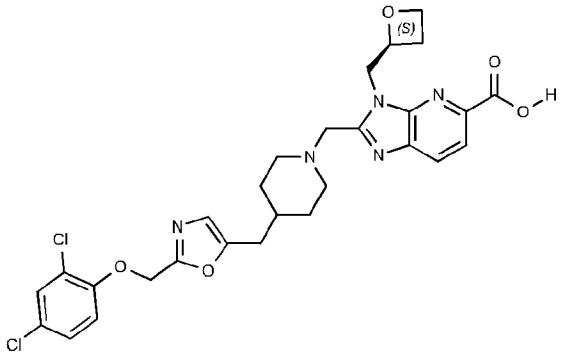
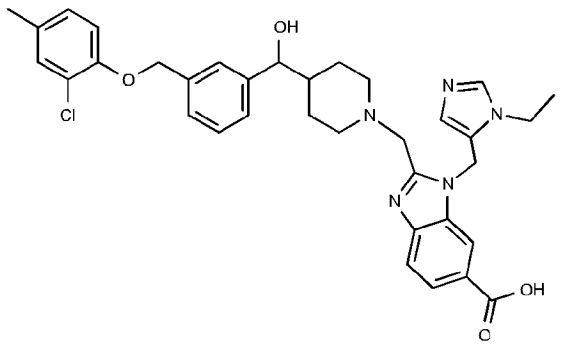
Соединение	Структура
102	
103	
104	
105	
106	

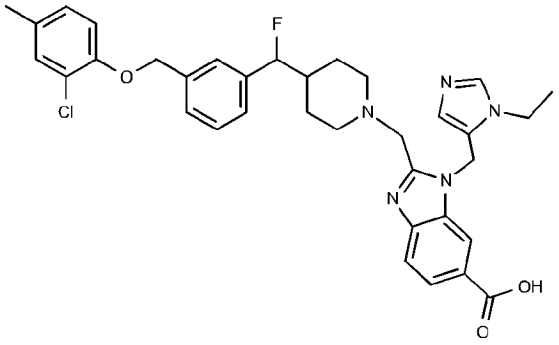
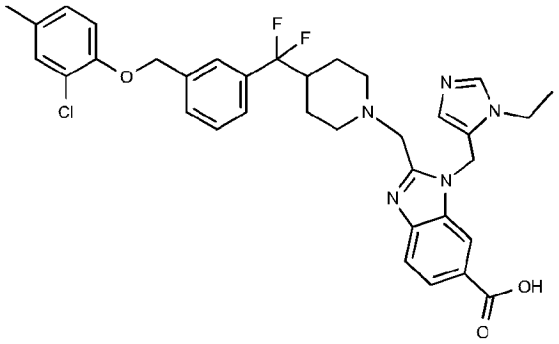
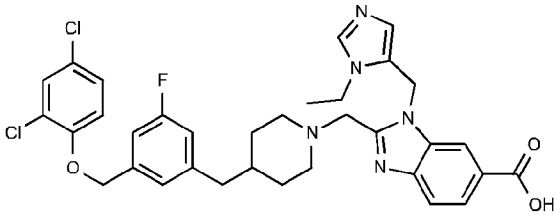
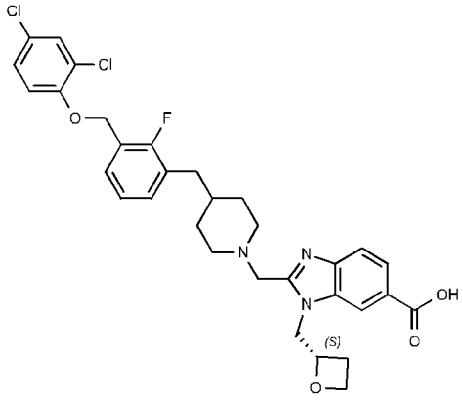
Соединение	Структура
107	
108	
109	
110	
111	
112	

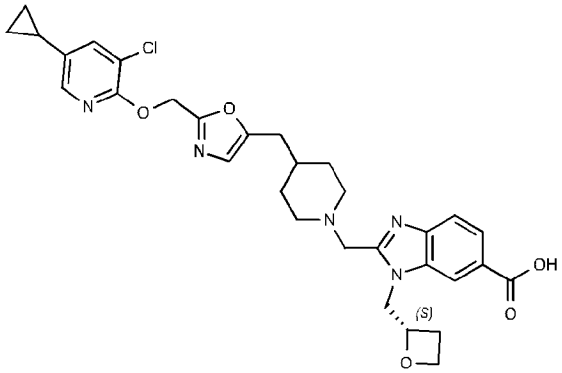
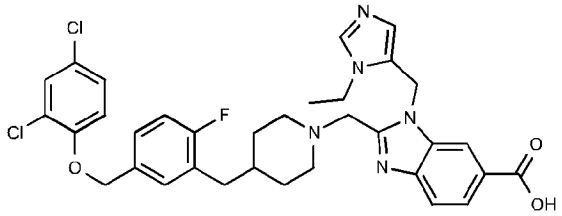
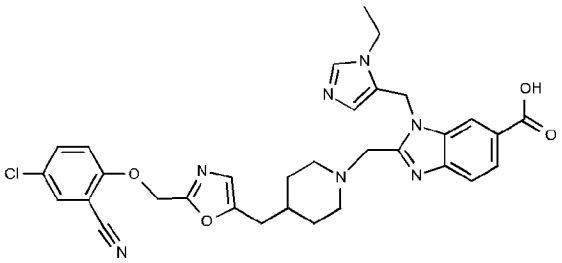
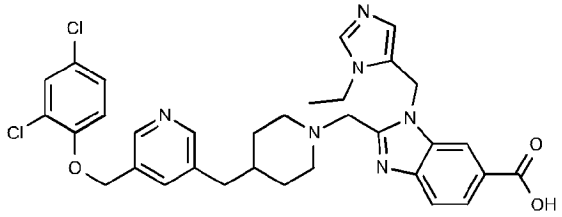
Соединение	Структура
113	
114	
115	
116	

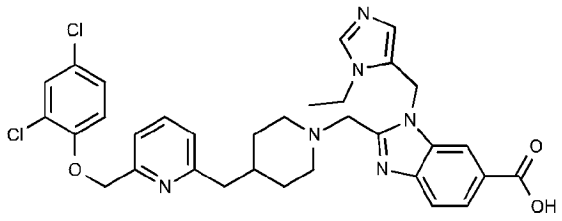
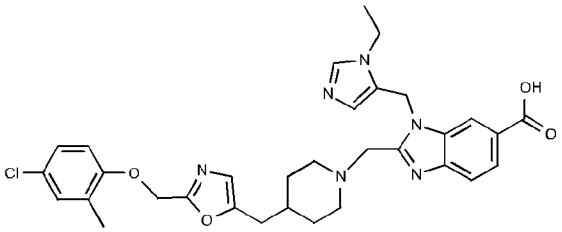
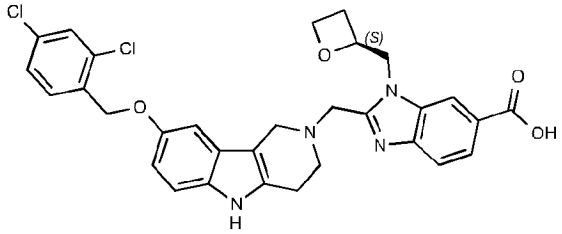
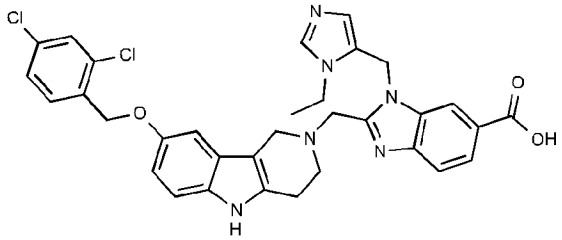
Соединение	Структура
117	
118	
120	
121	

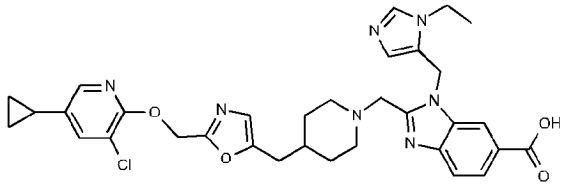
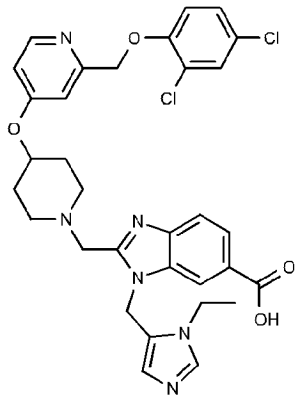
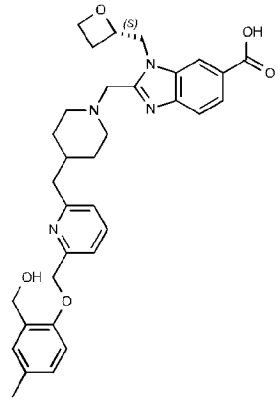
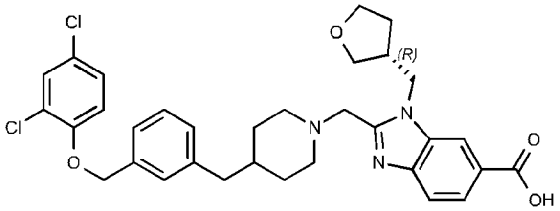
Соединение	Структура
122	
123	
124	
125	

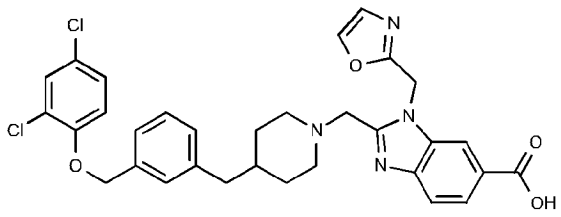
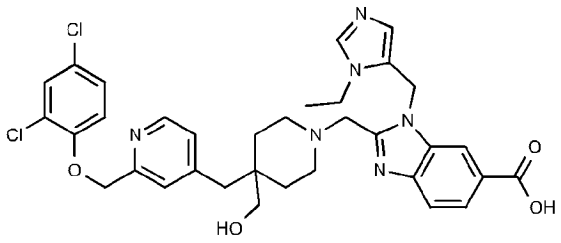
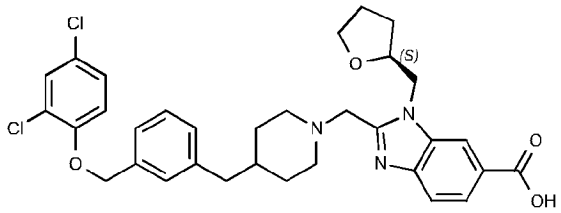
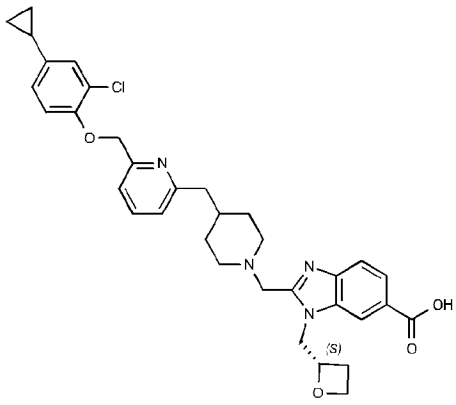
Соединение	Структура
126	
128	
129	
130	

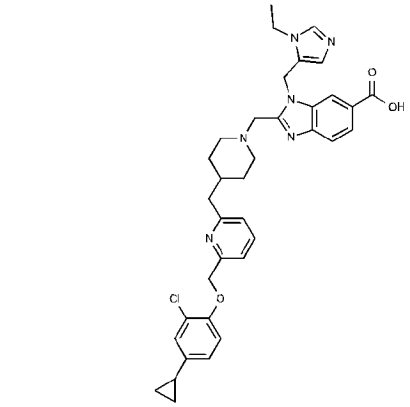
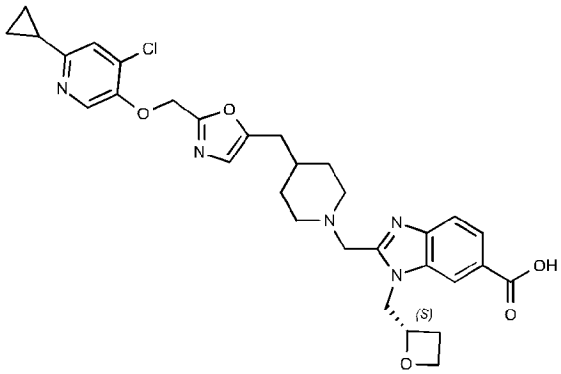
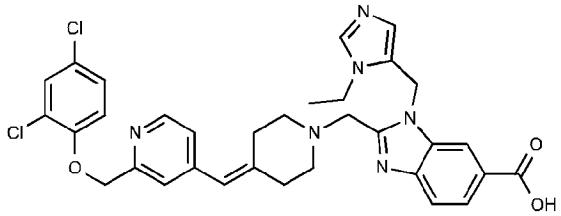
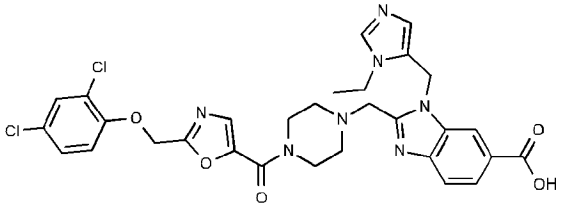
Соединение	Структура
131	
132	
133	
135	

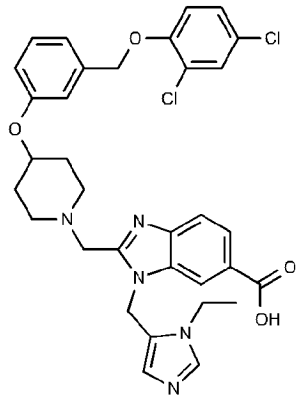
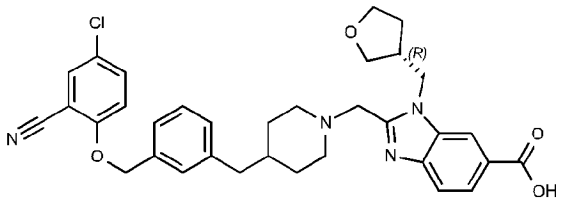
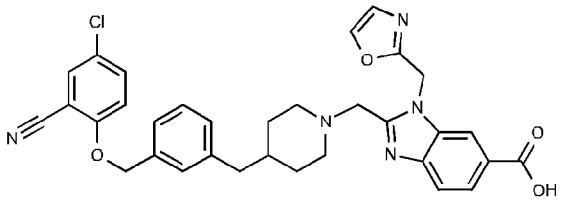
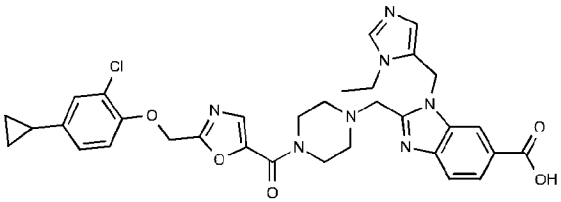
Соединение	Структура
136	
137	
138	
139	

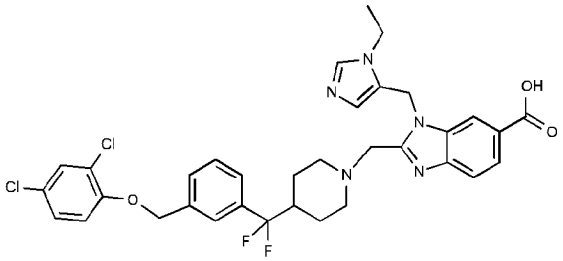
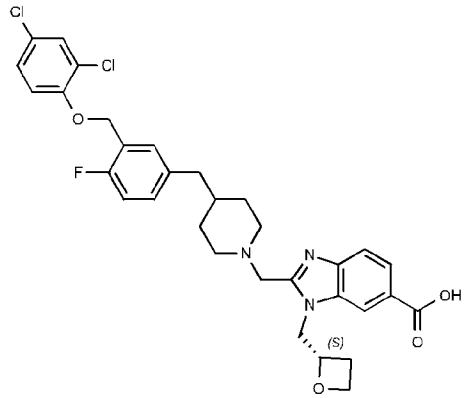
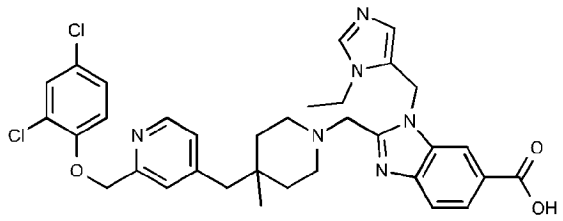
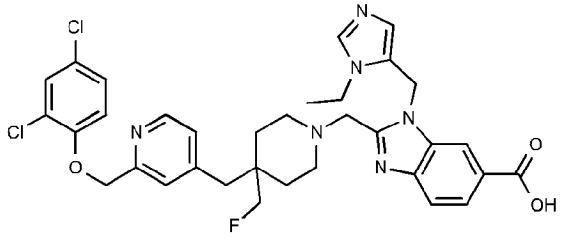
Соединение	Структура
140	
141	
142	
143	

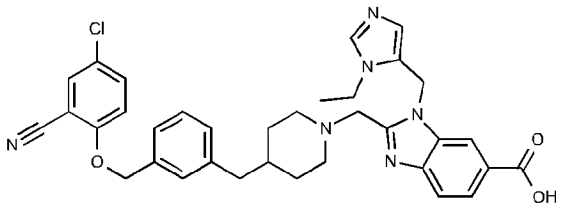
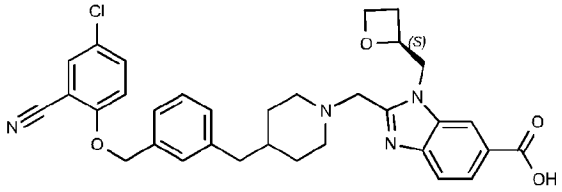
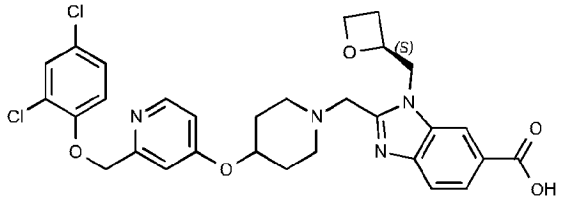
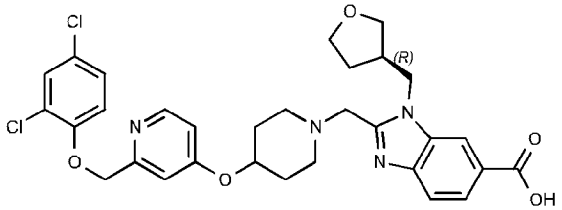
Соединение	Структура
144	
145	
146	
148	

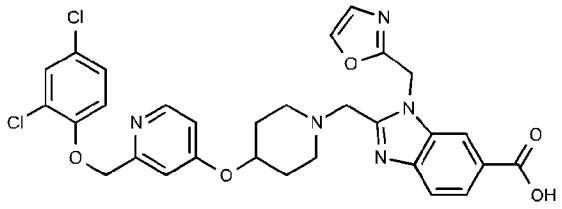
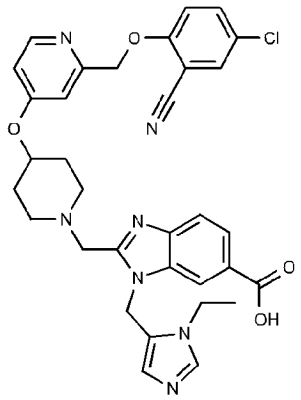
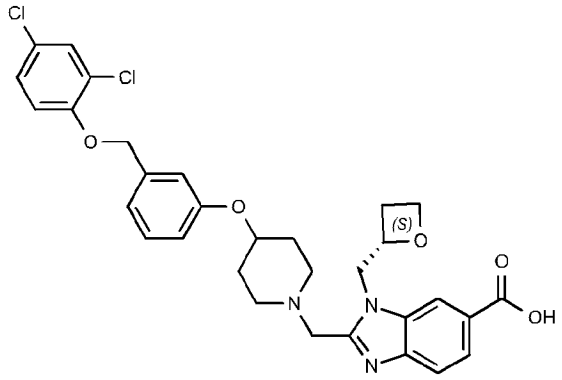
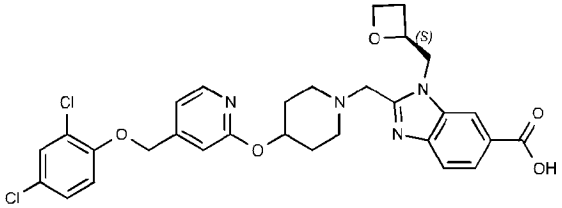
Соединение	Структура
149	
150	
151	
152	

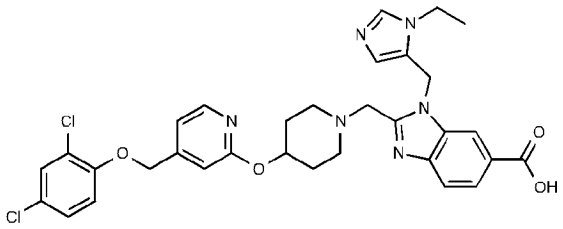
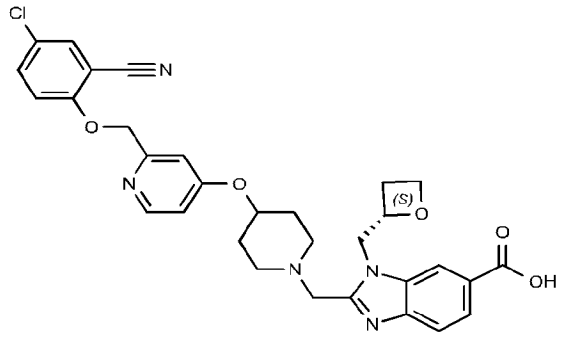
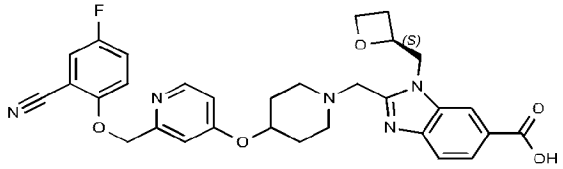
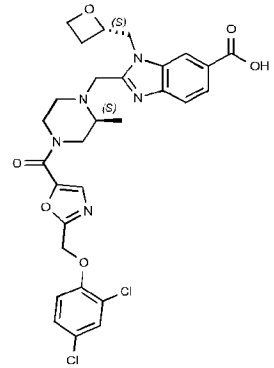
Соединение	Структура
153	
154	
155	
156	

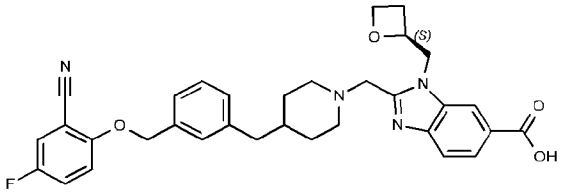
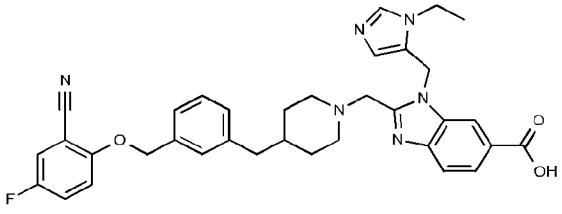
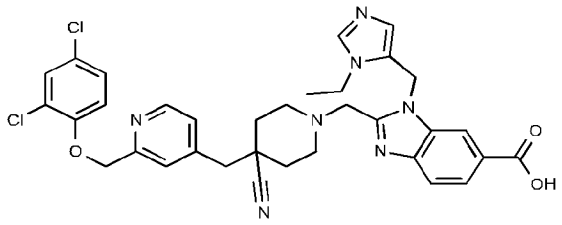
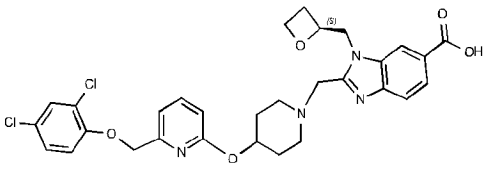
Соединение	Структура
157	
158	
159	
160	

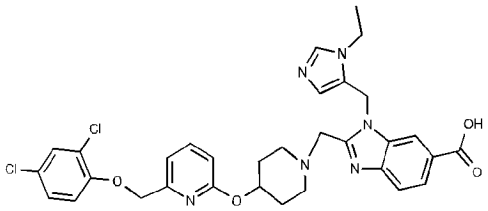
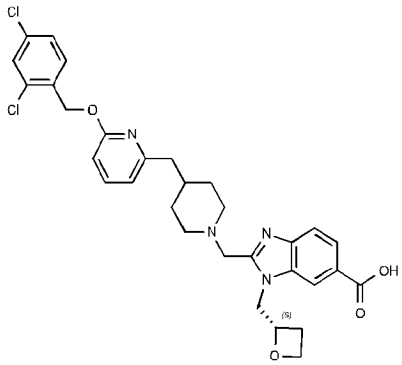
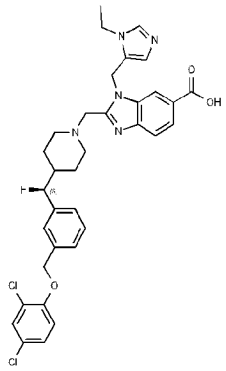
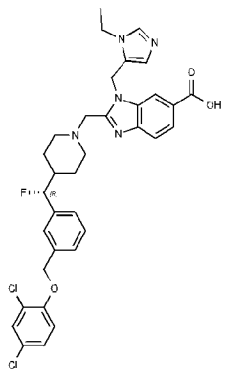
Соединение	Структура
161	
162	
163	
164	

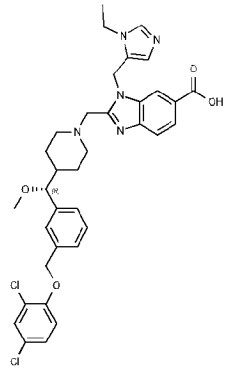
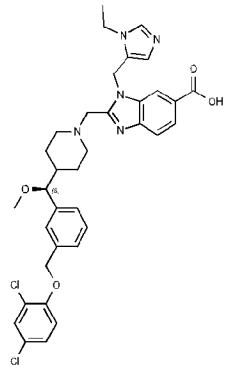
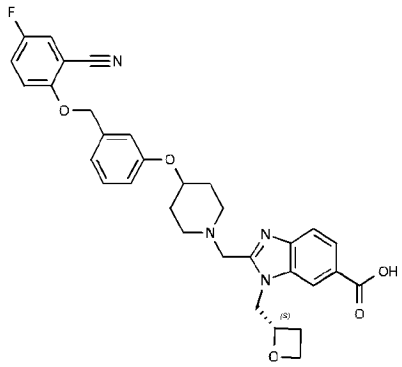
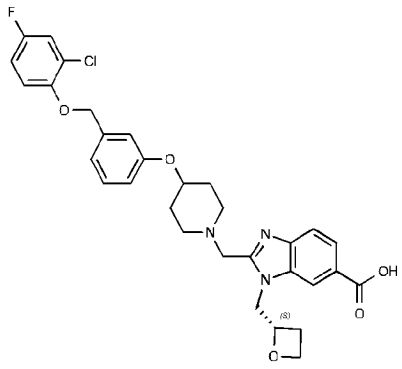
Соединение	Структура
165	
166	
168	
169	

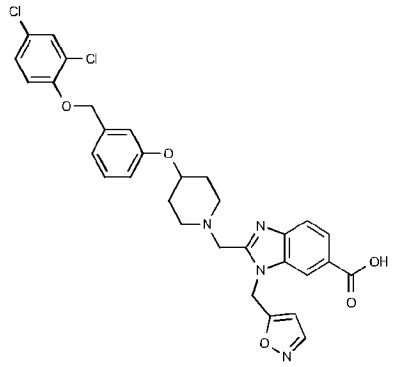
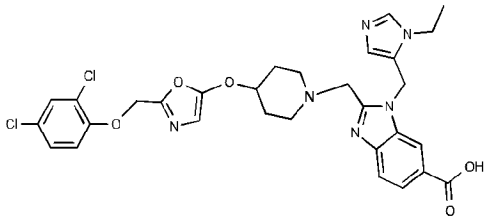
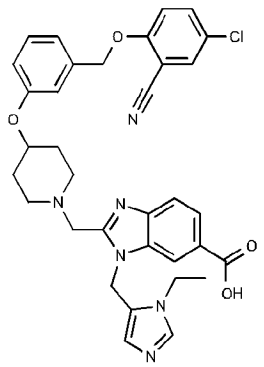
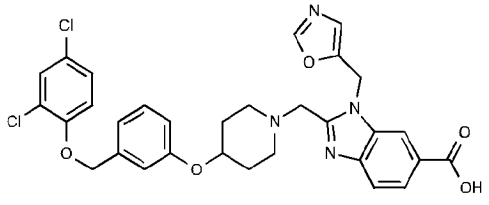
Соединение	Структура
170	
171	
174	
178	

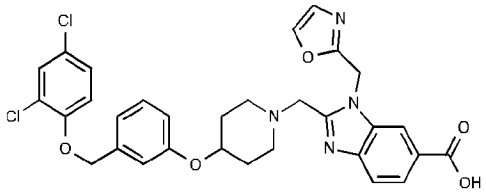
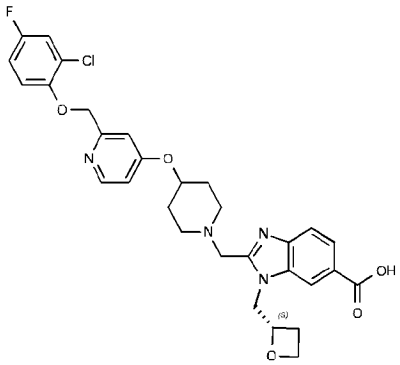
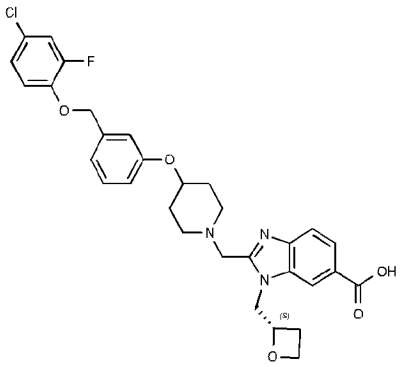
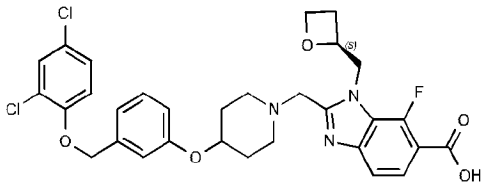
Соединение	Структура
179	
182	
183	
186	

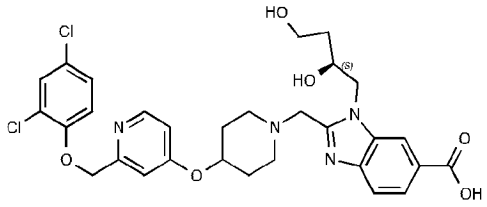
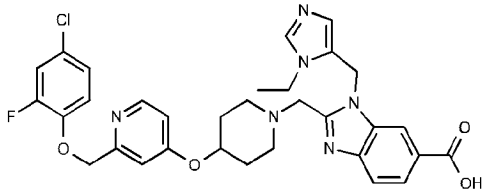
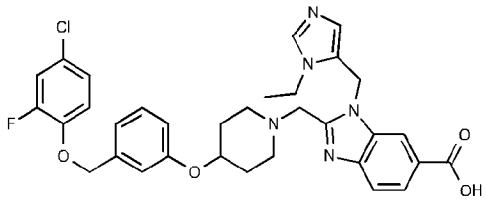
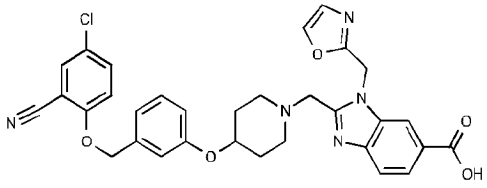
Соединение	Структура
187	
188	
189	
198	

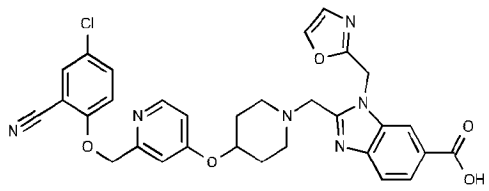
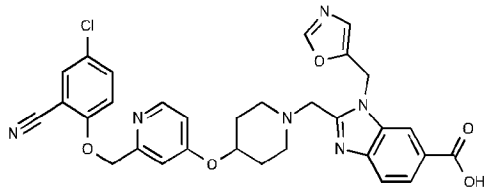
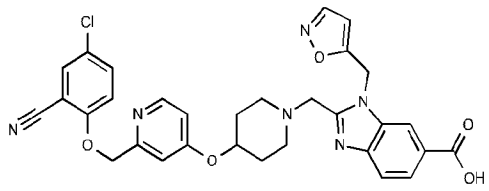
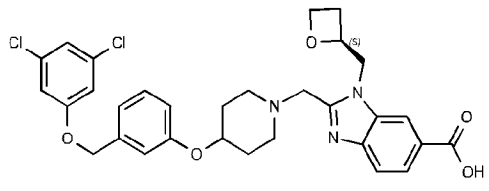
Соединение	Структура
199	
200	
202	
203	

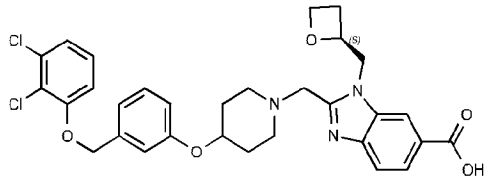
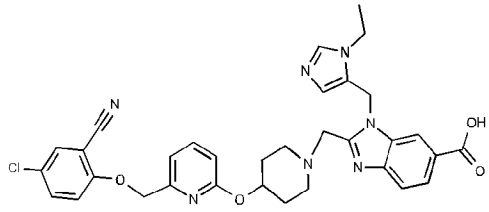
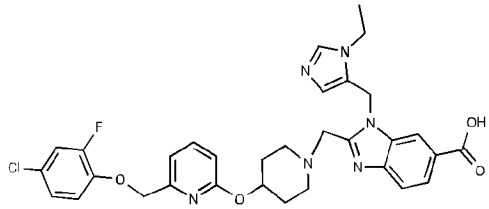
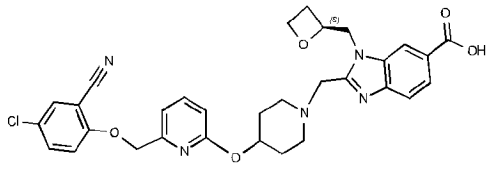
Соединение	Структура
204	
205	
206	
207	

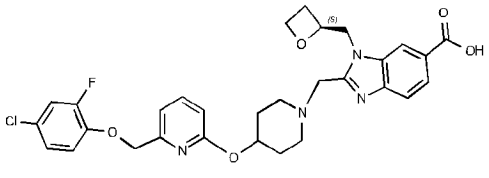
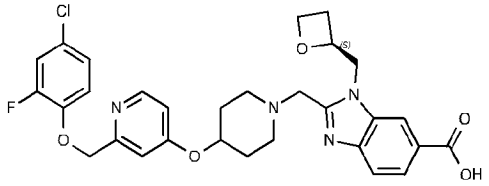
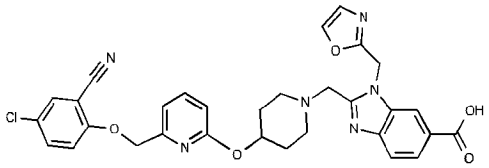
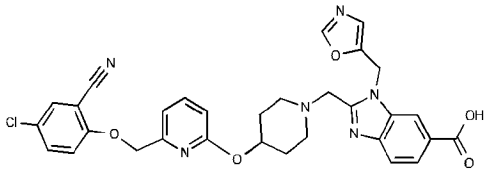
Соединение	Структура
208	
214	
215	
216	

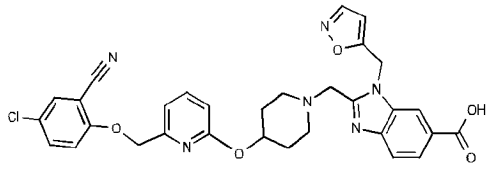
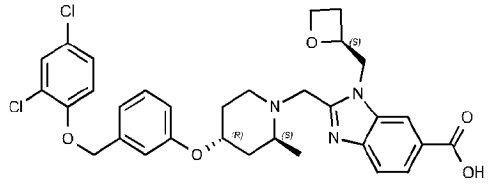
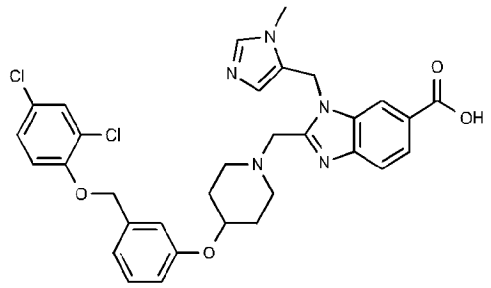
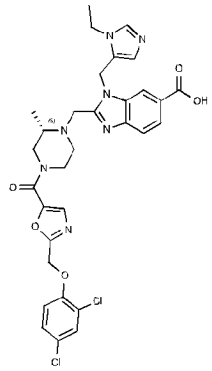
Соединение	Структура
217	
220	
221	
224	

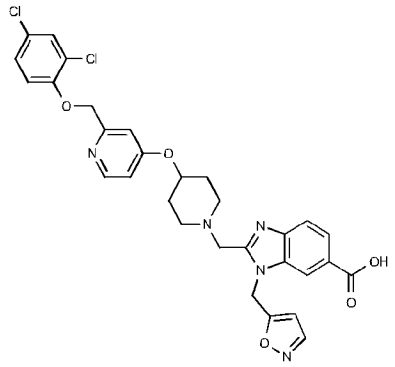
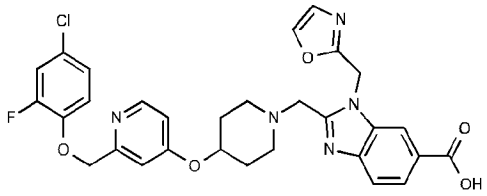
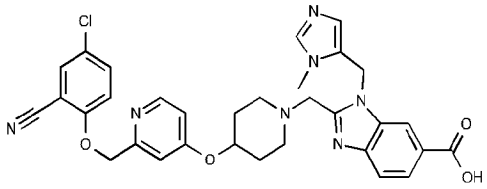
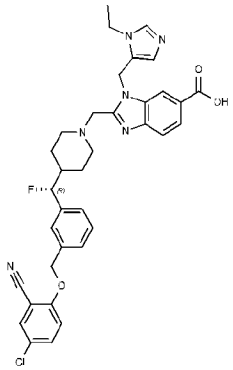
Соединение	Структура
227	
230	
231	
232	

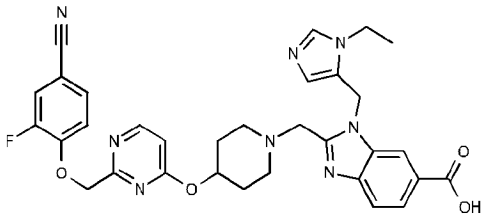
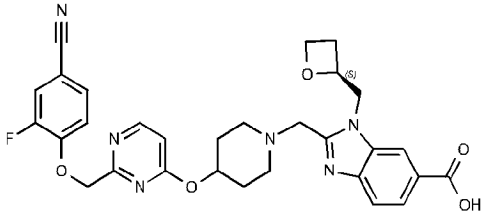
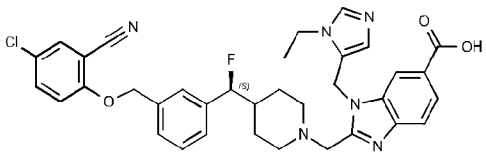
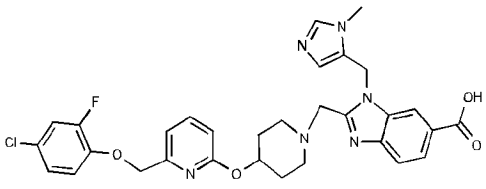
Соединение	Структура
239	
240	
241	
242	

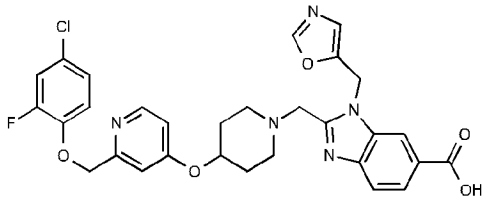
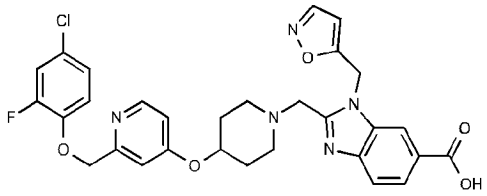
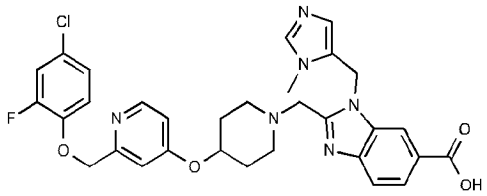
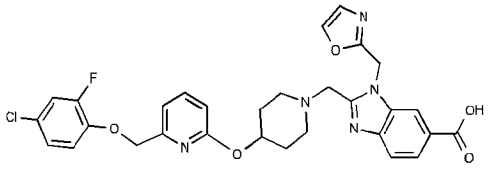
Соединение	Структура
243	
246	
247	
248	

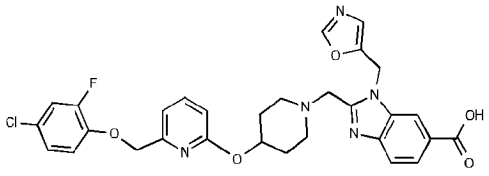
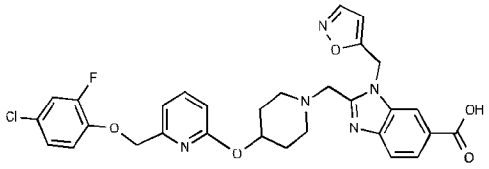
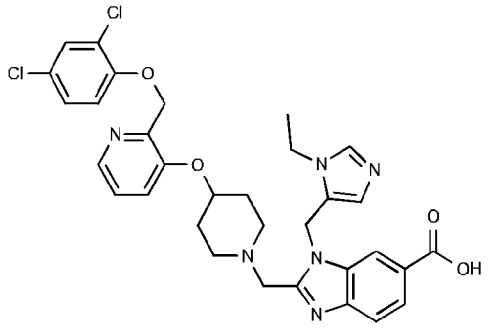
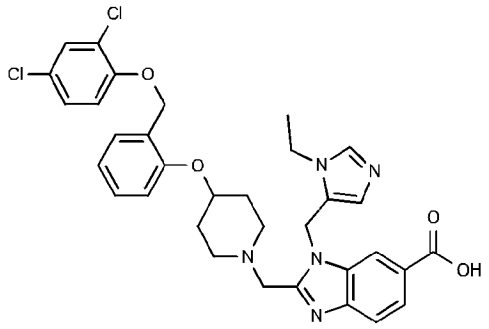
Соединение	Структура
249	
250	
251	
252	

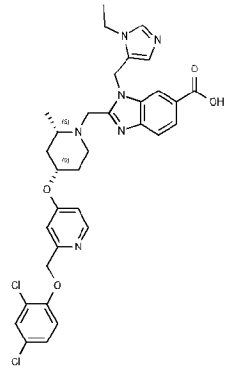
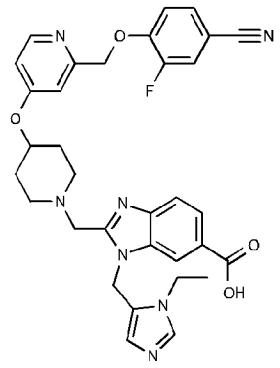
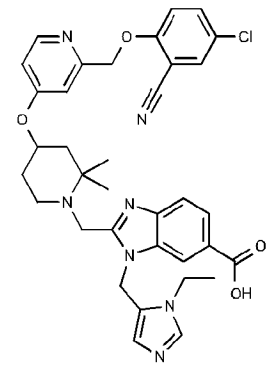
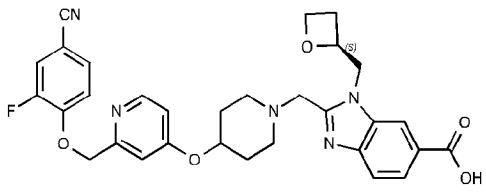
Соединение	Структура
253	
254	
255	
256	

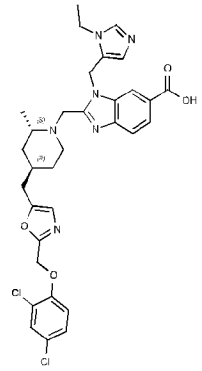
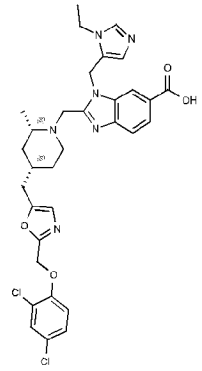
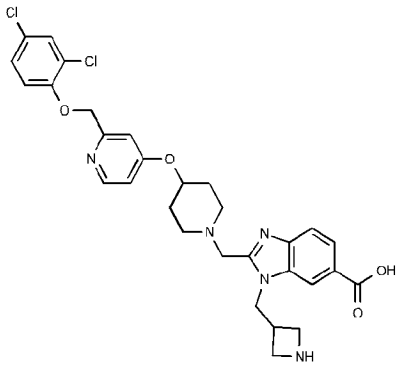
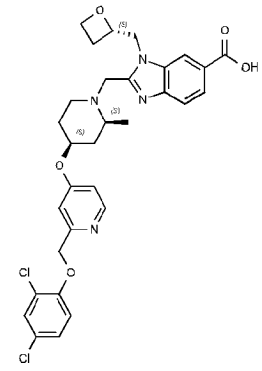
Соединение	Структура
257	
258	
259	
260	

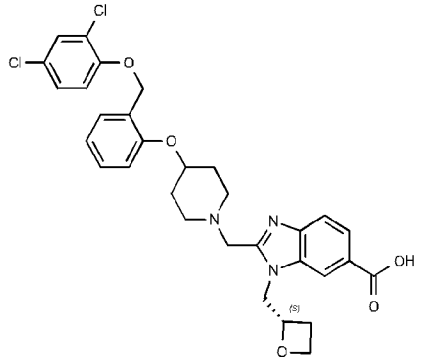
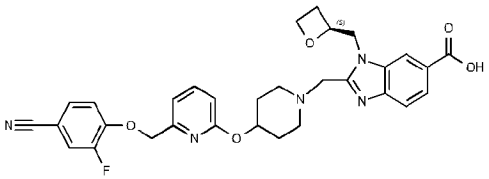
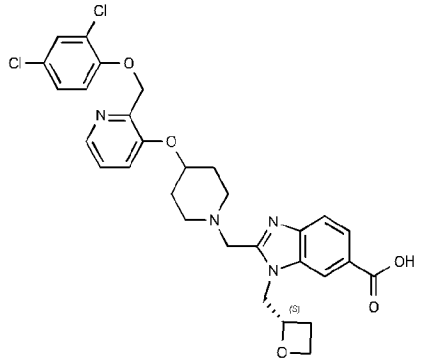
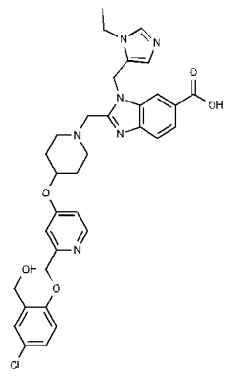
Соединение	Структура
261	
262	
263	
264	

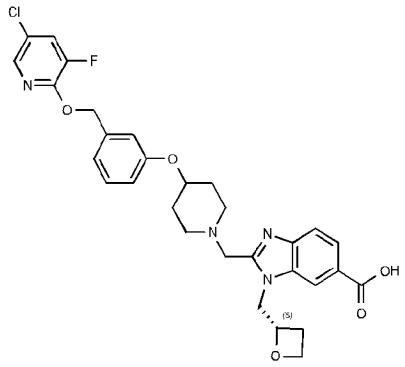
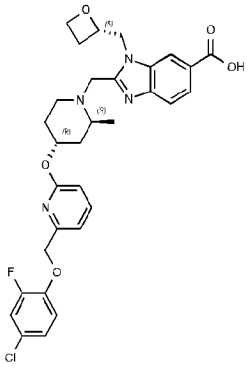
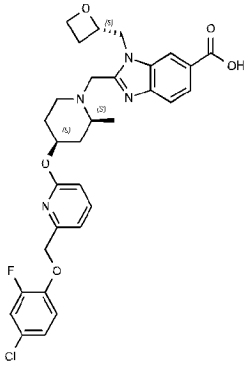
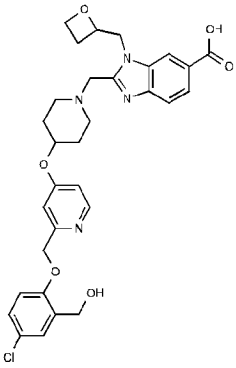
Соединение	Структура
265	
266	
267	
268	

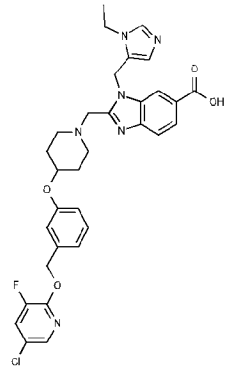
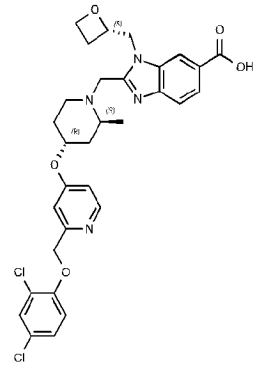
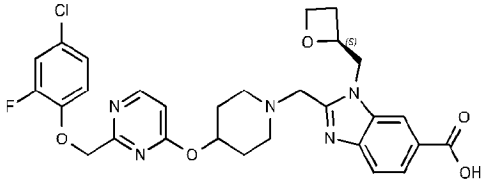
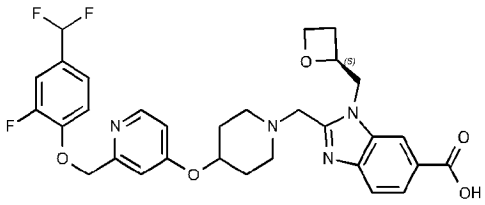
Соединение	Структура
269	
270	
271	
272	

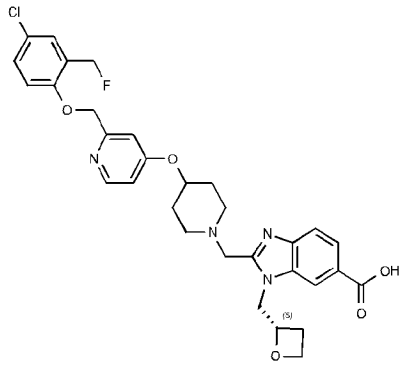
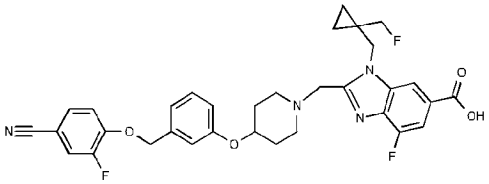
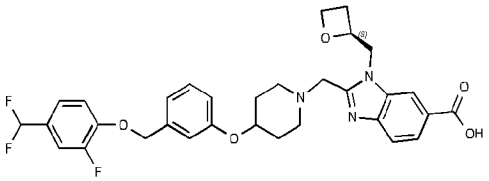
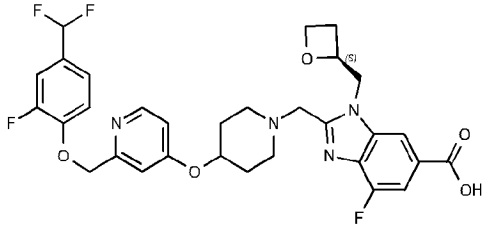
Соединение	Структура
274	
275	
276	
277	

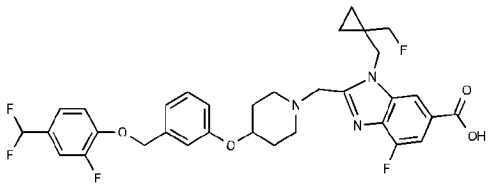
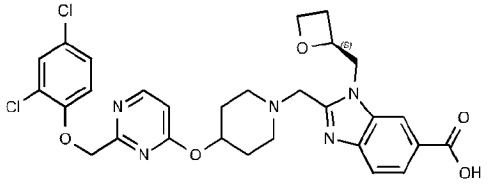
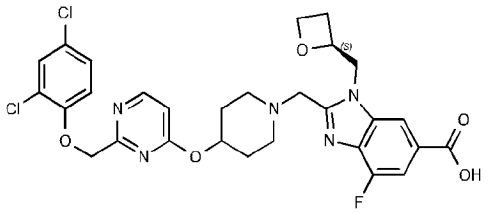
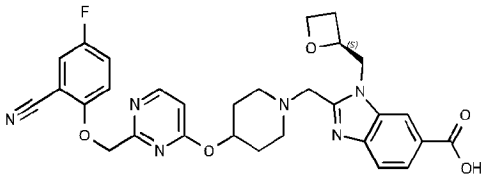
Соединение	Структура
278	
279	
280	
283	

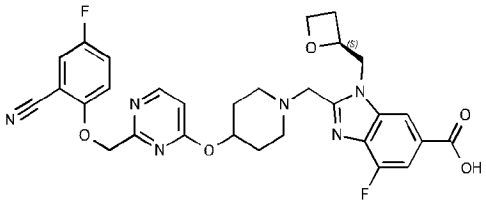
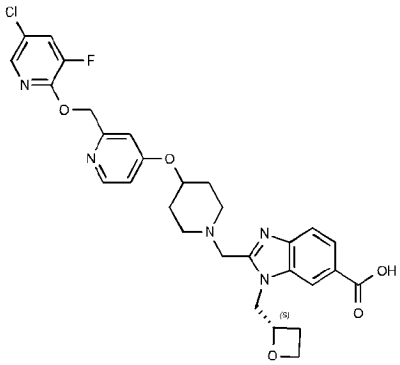
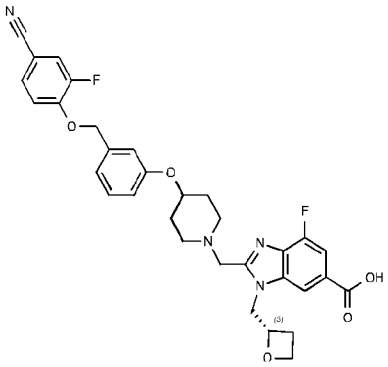
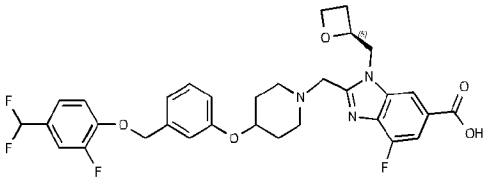
Соединение	Структура
284	
285	
286	
287	

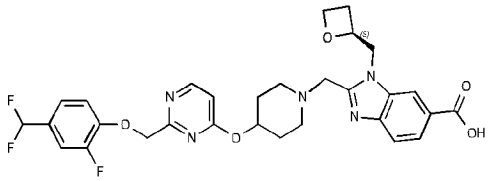
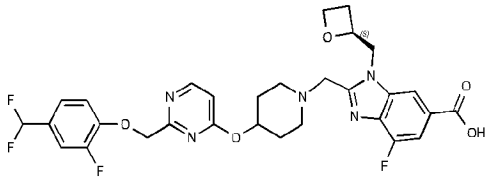
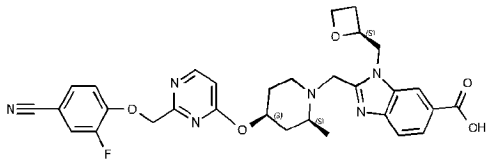
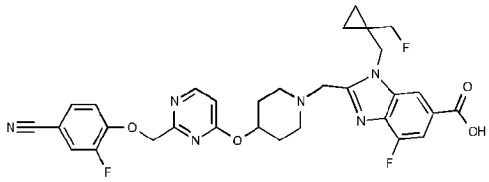
Соединение	Структура
288	
290	
291	
292	

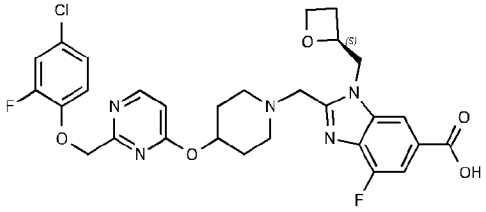
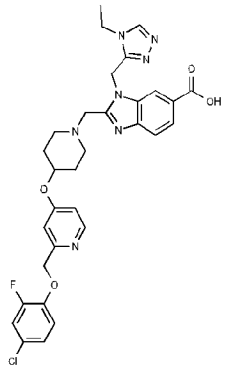
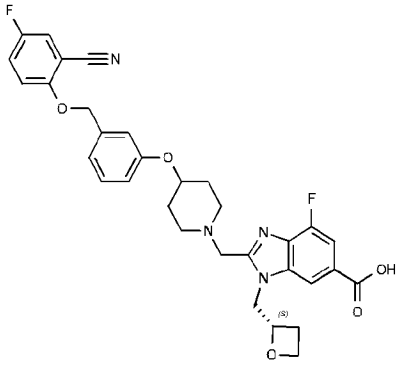
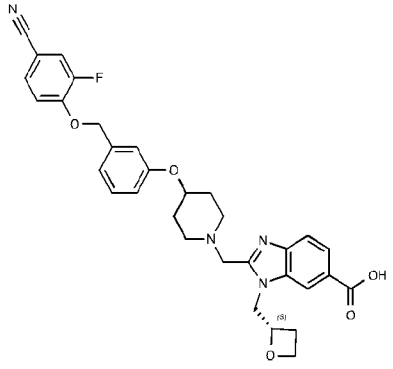
Соединение	Структура
294	
295	
296	
297	

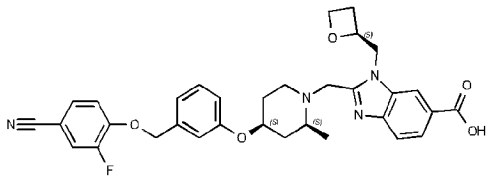
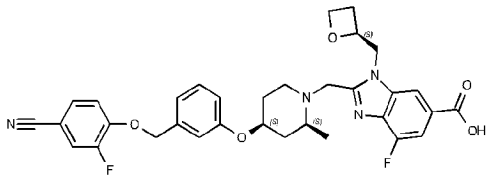
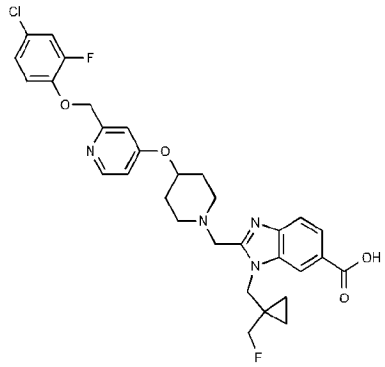
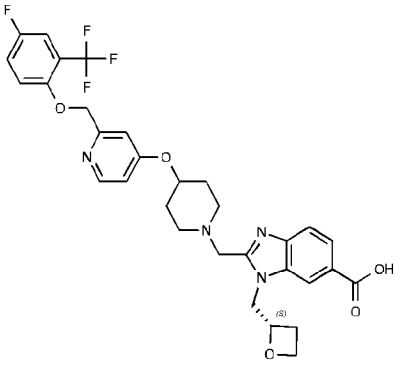
Соединение	Структура
299	
300	
301	
302	

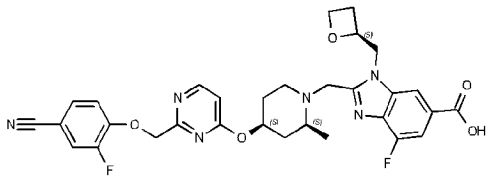
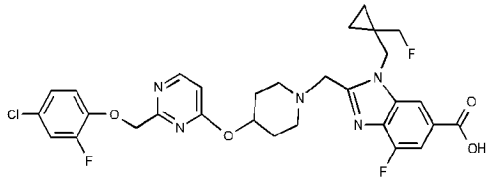
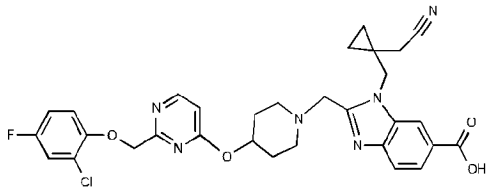
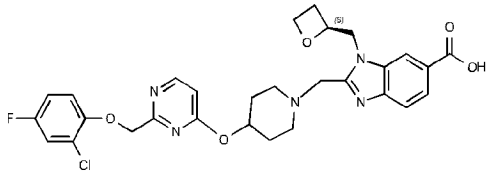
Соединение	Структура
303	
304	
305	
306	

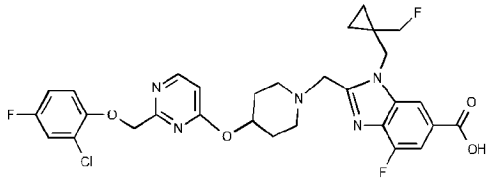
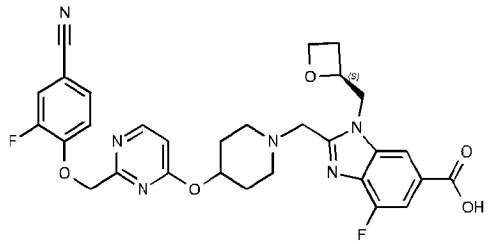
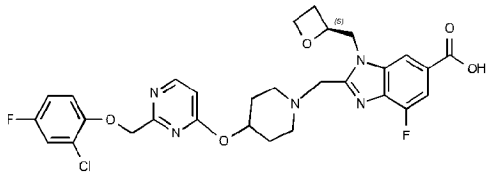
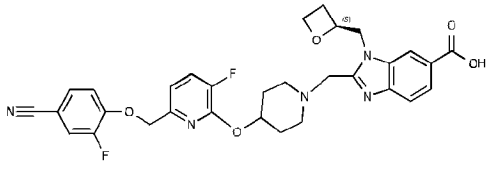
Соединение	Структура
307	
308	
309	
310	

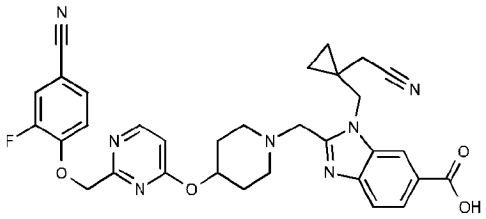
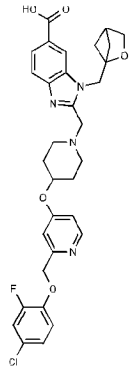
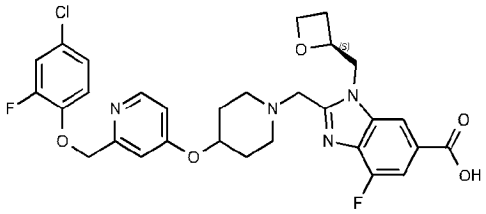
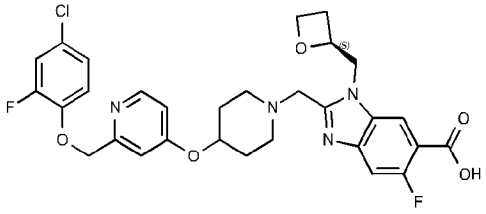
Соединение	Структура
311	
312	
313	
314	

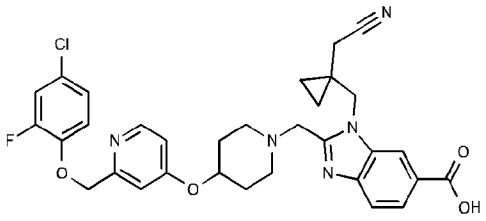
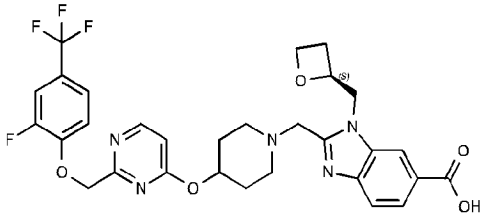
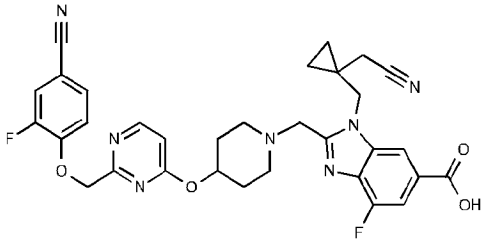
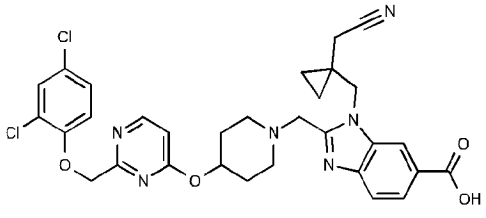
Соединение	Структура
315	
316	
317	
318	

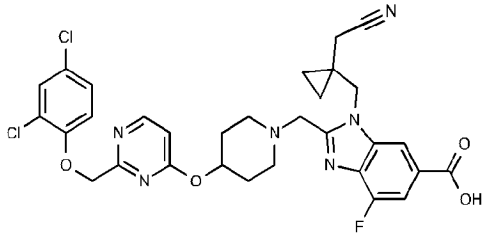
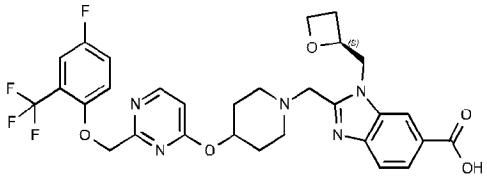
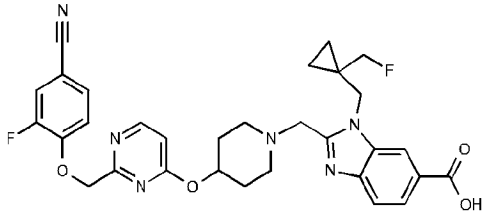
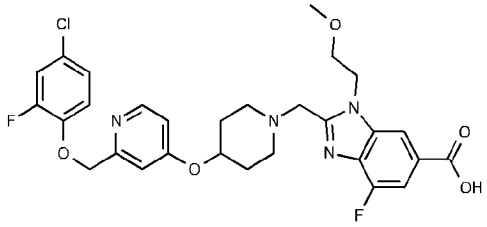
Соединение	Структура
319	
320	
321	
322	

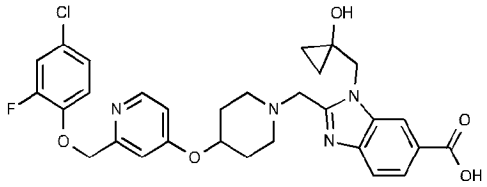
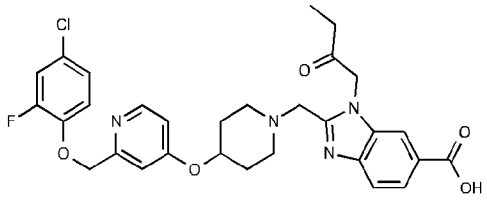
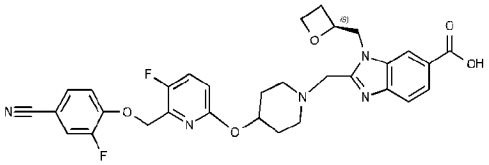
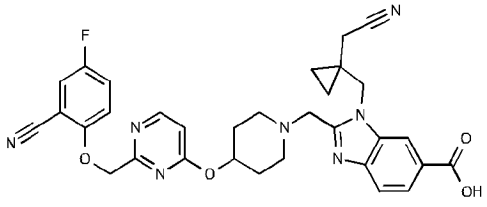
Соединение	Структура
323	
324	
325	
326	

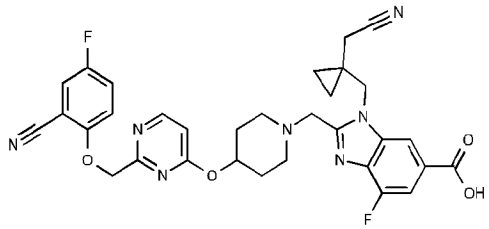
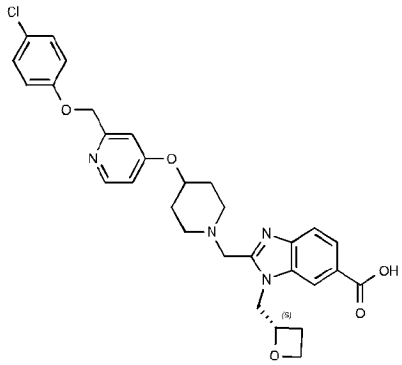
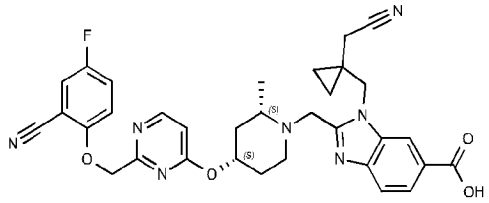
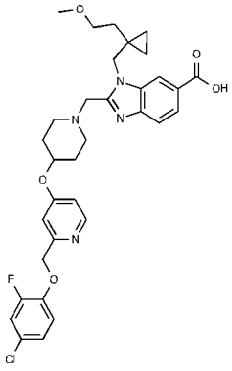
Соединение	Структура
327	
328	
329	
330	

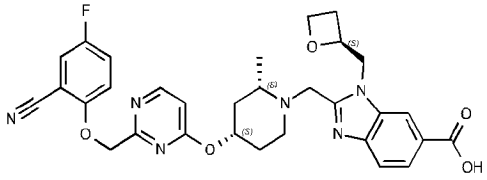
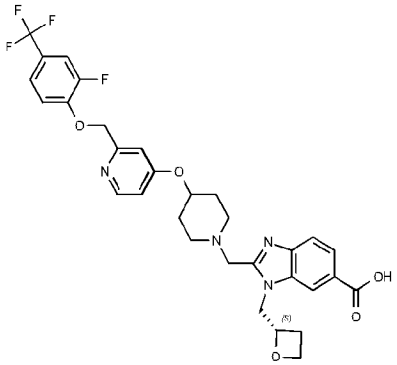
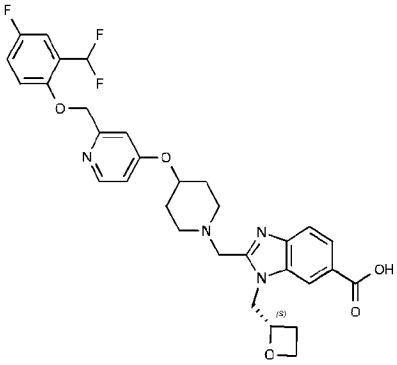
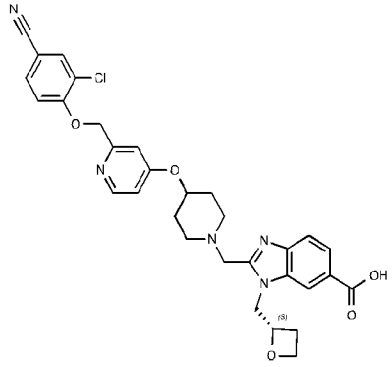
Соединение	Структура
331	
333	
335	
336	

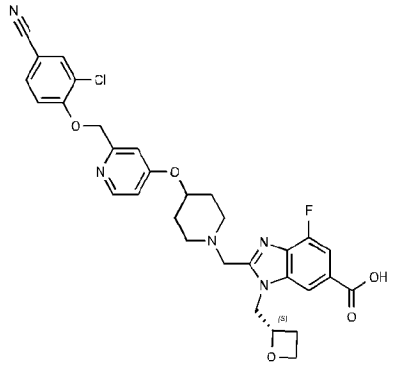
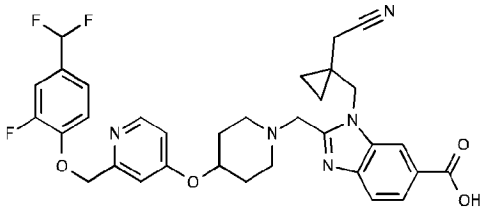
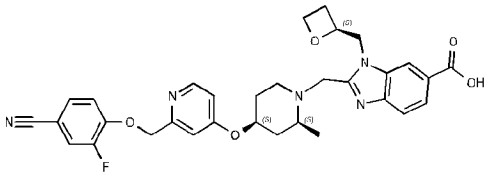
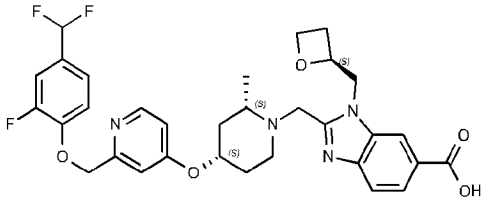
Соединение	Структура
337	
338	
339	
340	

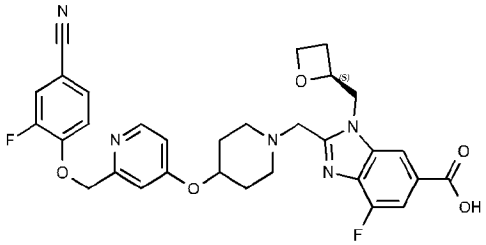
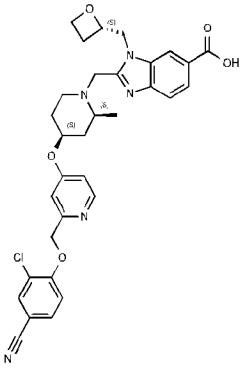
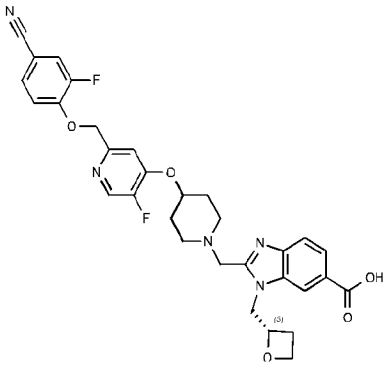
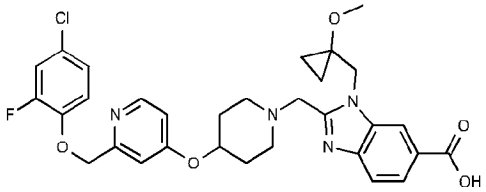
Соединение	Структура
341	
342	
343	
344	

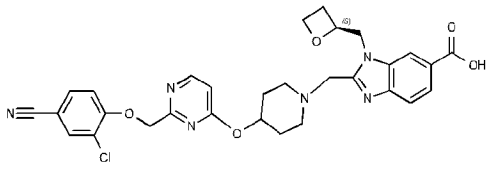
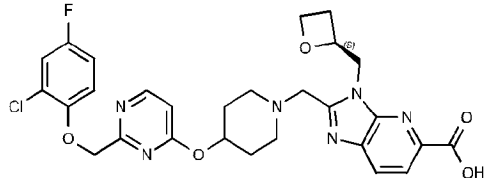
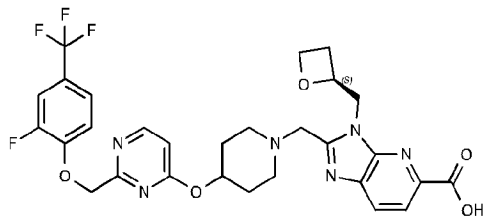
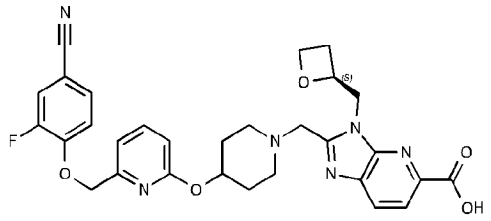
Соединение	Структура
345	
346	
347	
348	

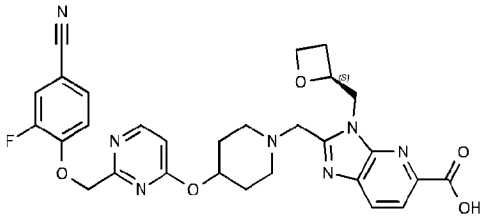
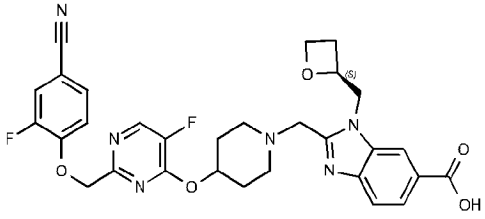
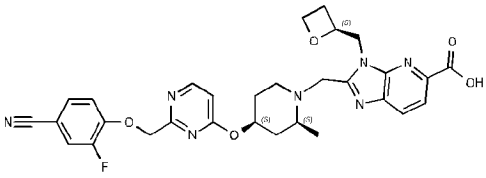
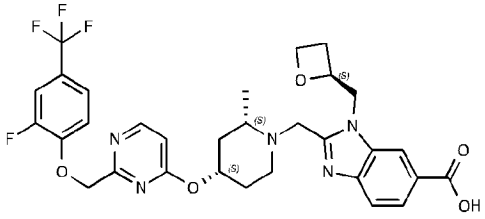
Соединение	Структура
349	
352	
353	
354	

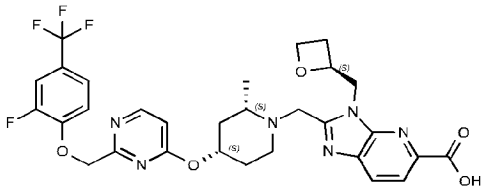
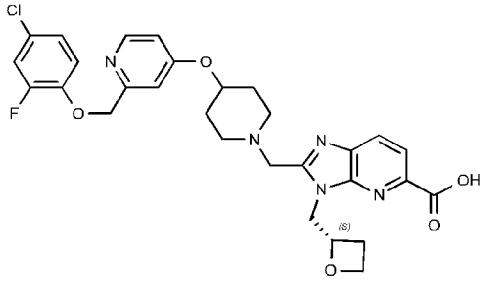
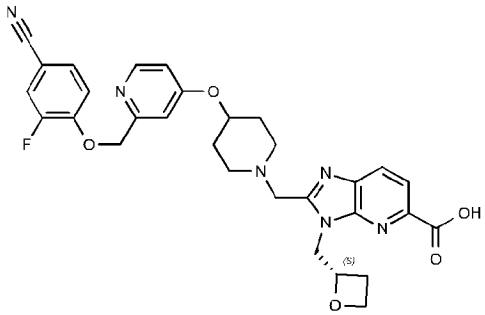
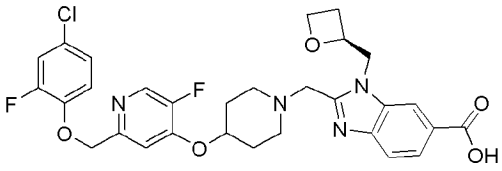
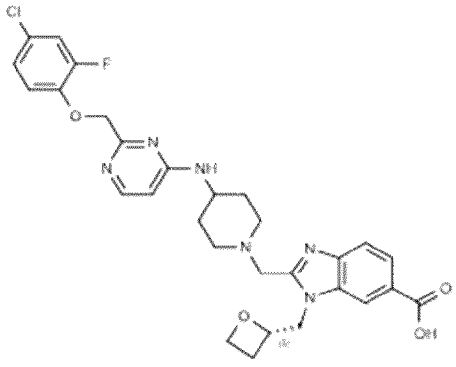
Соединение	Структура
355	
356	
357	
358	

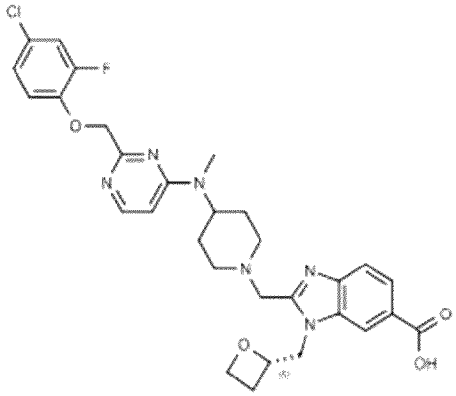
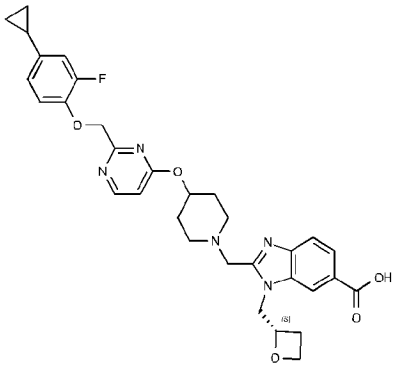
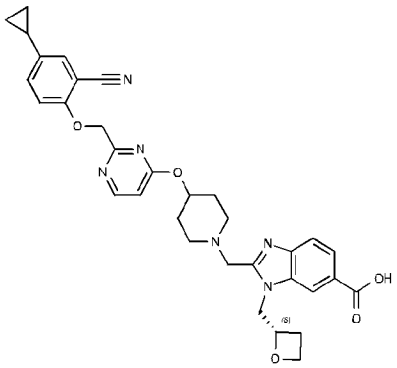
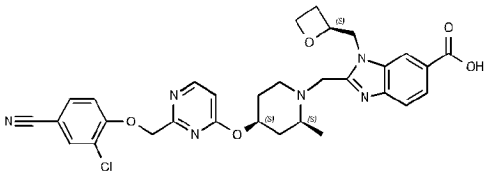
Соединение	Структура
359	
362	
363	
364	

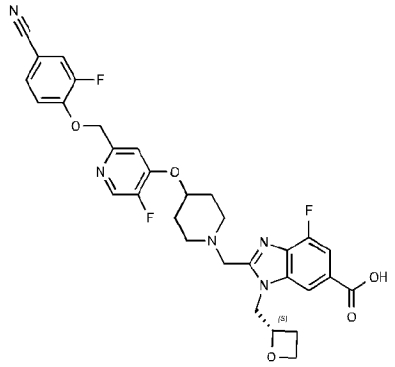
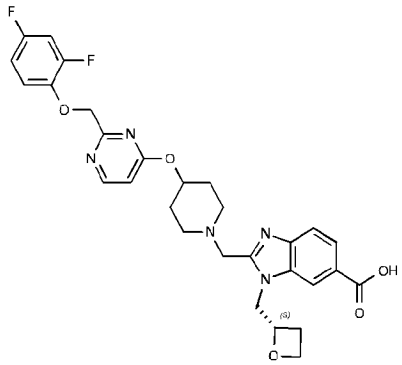
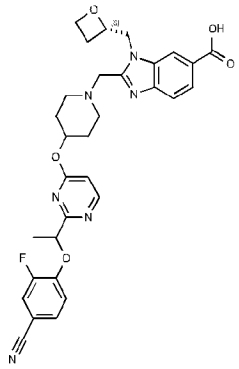
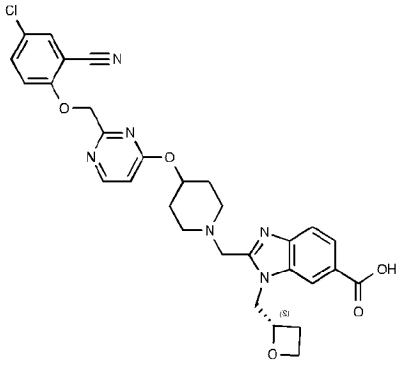
Соединение	Структура
365	
366	
367	
368	

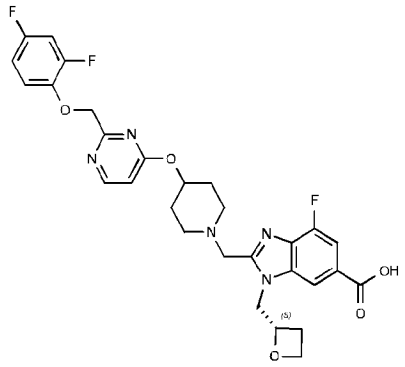
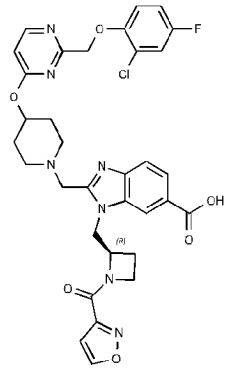
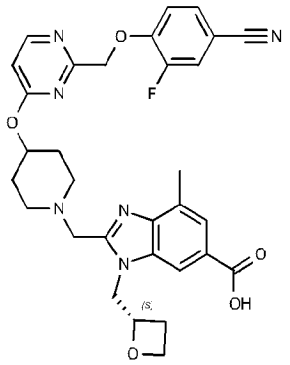
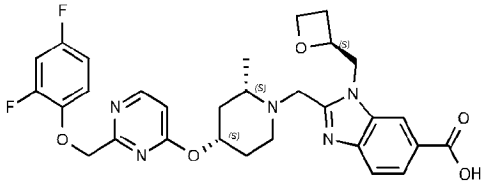
Соединение	Структура
369	
370	
371	
372	

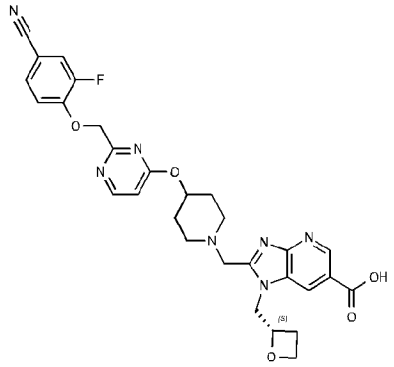
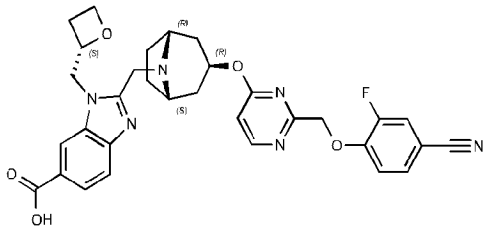
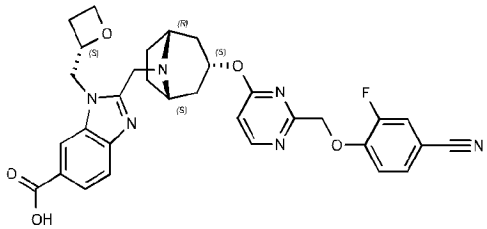
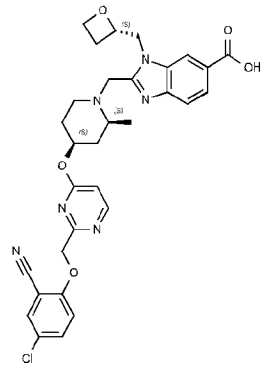
Соединение	Структура
373	
374	
375	
376	

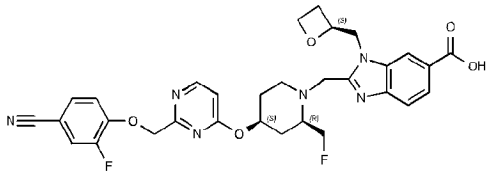
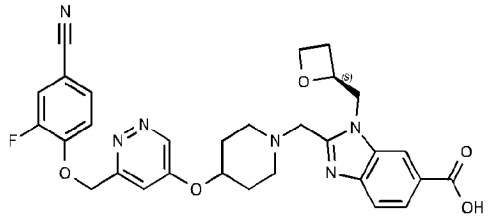
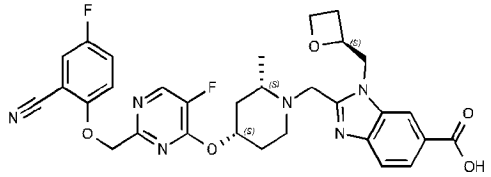
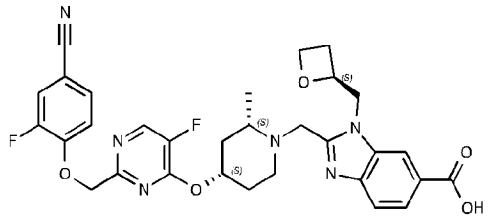
Соединение	Структура
377	
378	
379	
380	
381	

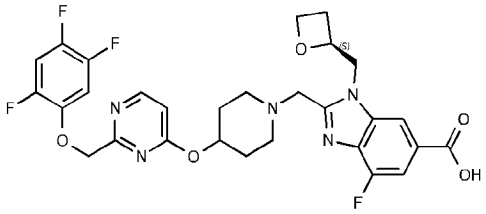
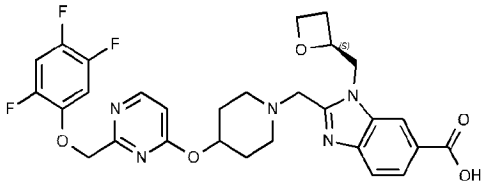
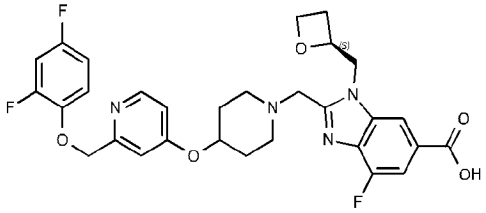
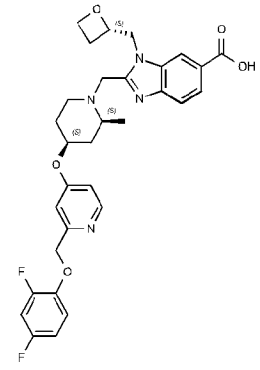
Соединение	Структура
382	
475	
476	
477	

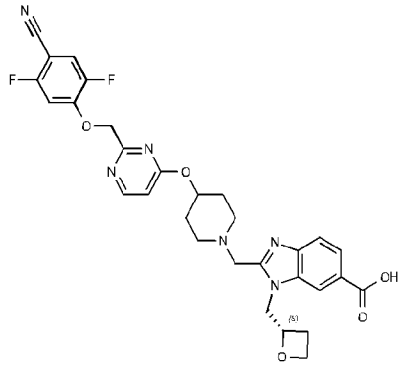
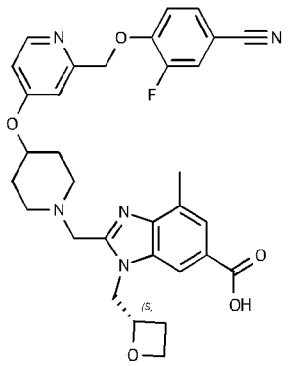
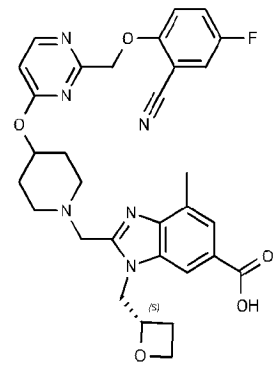
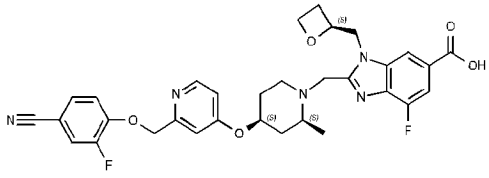
Соединение	Структура
478	
479	
480	
481	

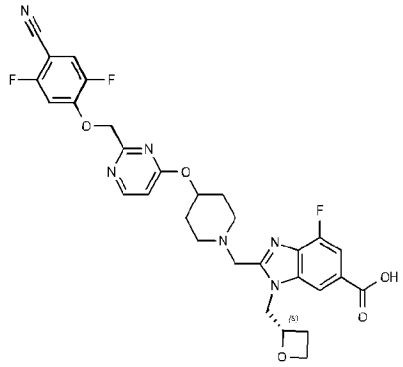
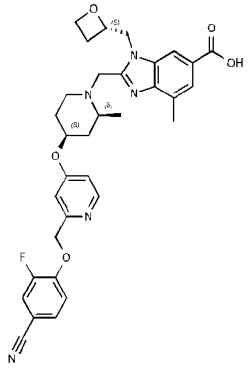
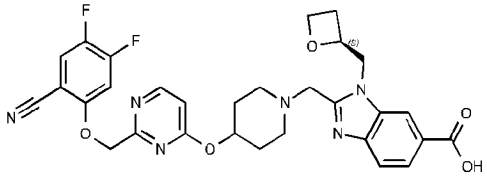
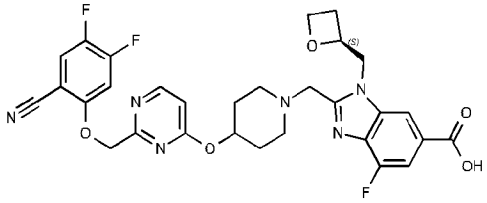
Соединение	Структура
482	
483	
484	
485	

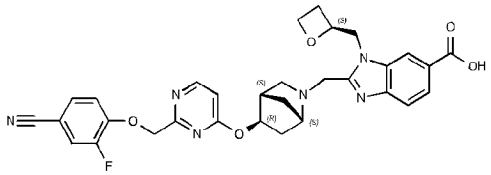
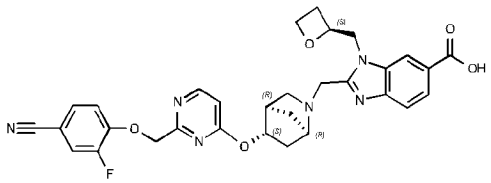
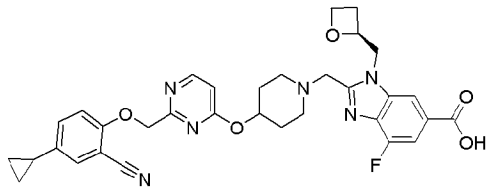
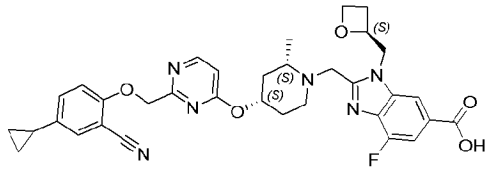
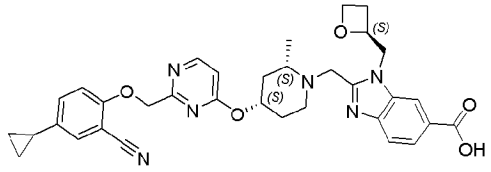
Соединение	Структура
486	
487	
488	
489	

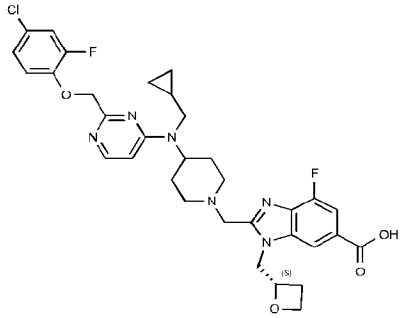
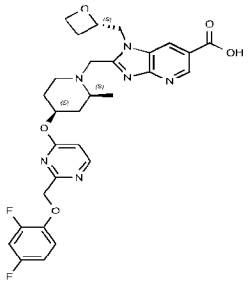
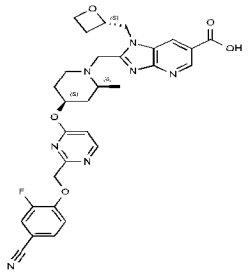
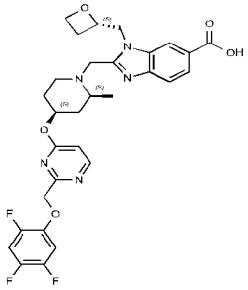
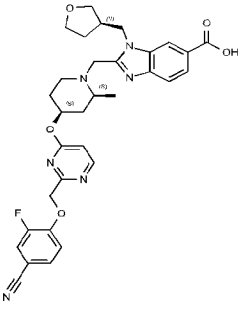
Соединение	Структура
490	
491	
492	
493	

Соединение	Структура
494	
495	
496	
497	

Соединение	Структура
498	
499	
500	
501	

Соединение	Структура
502	
503	
504	
505	

Соединение	Структура
506	
507	
508	
509	
510	

Соединение	Структура
511	
512	
513	
514	
515	

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей.

53. Способ лечения метаболического заболевания или расстройства, включающий этап введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции по п. 52.

54. Соединение по любому из пп. 1-51 или фармацевтическая композиция по п. 52 для применения в терапии.

55. Соединение по любому из пп. 1-51 или фармацевтическая композиция по п. 52 для применения при лечении метаболического заболевания или расстройства.

56. Применение соединения по любому из пп. 1-51 или фармацевтической композиции по п. 52 при производстве лекарственного средства для лечения метаболического заболевания или расстройства.

По доверенности

ФИГ. 1

Инсулин AUC (мкЕд/мл*мин)
100000
80000
60000
40000
20000
0
Базовое лечение
Несущая среда
Соединение 145
Соединение 171
Соединение 313
Соединение 355
Соединение 326
Соединение 335
Соединение 338

578826