

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393072** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.02.14

(22) Дата подачи заявки
2022.06.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/4353* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 63/196,339; 63/290,019; 63/346,120

(32) 2021.06.03; 2021.12.15; 2022.05.26

(33) US

(86) PCT/US2022/032042

(87) WO 2022/256586 2022.12.08

(88) 2023.01.12

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

(72) Изобретатель:

Шенг Тао, Дин Цзиньюэ, Гомес

Роберт, Пауэлл Дэвид Эндрю, Роуз

Виктория Элизабет, Матейко Николас

Антон, Бестватер Брайан П., Ойке

Таро (CA)

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

(57) В данном документе предусмотрены замещенные индольные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой ингибиторы альтернативного пути системы комплемента и, в частности, ингибиторы фактора В системы комплемента (CFB). Также предусмотрены композиции, содержащие соединения, и способы их применения. Предусмотренные соединения пригодны в лечении, предупреждении или снижении интенсивности проявления заболевания, состояния или нарушения посредством ингибирования альтернативного пути системы комплемента.

A1

202393072

202393072

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579833EA/032

ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] В данном документе предусмотрены замещенные индольные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой ингибиторы альтернативного пути системы комплемента и, в частности, фактора В системы комплемента (CFB). Также предусмотрены композиции, содержащие соединения, и способы их применения. Предусмотренные соединения пригодны в лечении, предупреждении или снижении интенсивности проявления заболевания, состояния или нарушения посредством ингибирования альтернативного пути системы комплемента.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Система комплемента представляет собой ключевой компонент системы врожденного иммунитета, выполняющий две основные функции: защита организма от микробных патогенов и клиренс апоптотических клеток. С момента первого открытия Jules Bordet и Paul Ehrlich в 1890-х гг., более ста лет изучения комплемента выявили его разнообразные роли в иммунном ответе, контроле, гомеостазе и метаболизме (Hajishengallis, *Nat Immunol* 2017 18: 1288-1298; Sim, *Immunobiology* 2016 221(10):1037-1045; Ricklin, *Nat Immunol* 2010 11(9): 785-797). Система комплемента включает большое количество растворимых белков, которые обнаруживаются в кровообращении и тканях в виде неактивных зимогенов, которые активируются при расщеплении сериновой протеазой. Активация комплемента строго регулируется как плазменными, так и мембраносвязанными регуляторами. Было обнаружено, что нарушение регуляции активности комплемента посредством генетической мутации, аутоантител или хронического воспаления обуславливает повреждение тканей при различных патологических состояниях, включая аутоиммунные, воспалительные, нейродегенеративные, и при широком спектре заболеваний почек (Zipfel, *Nat Rev Immunol* 2009 9: 729-749; Holers, *Annu Rev Immunol* 2014 32: 433-459).

[0003] Существует три пути активации: классический путь (CP), лектиновый путь (LP) и альтернативный путь (AP) (Merle, *Front Immunol* 2015 6: 262). CP активируется иммуноглобулинами (IgG и IgM) и иммунными комплексами посредством связывания C1q с Fc-доменом (Botto, *Annu Rev Immunol* 2002 205:395-406). LP активируется группой белков, которые связываются с сахарами на поверхности бактерий, например, маннозосвязывающим лектином (MBL) (Garred, *Immunol Rev* 2016 274(1): 74-97). В отличие от двух других путей, которые требуют конкретных стимулов для активации, AP сохраняет низкий уровень активации в плазме крови посредством процесса спонтанного гидролиза, называемого "холостым", а также может вторично активироваться двумя другими путями комплемента (Lachmann, *Adv Immunol* 2009 104: 115-149). AP образует быстро самоамплифицирующуюся петлю, если только он не инактивирован фактором H и фактором I. Три пути активации образуют протеазные комплексы, называемые "конвертазы

C3" (C3bBb и C4b2a), для расщепления C3 и образования C3bBbC3b в виде конвертазы C5. Терминальный путь комплемента обеспечивает сборку C5b с другими белками системы комплемента с образованием мембраноатакующего комплекса C5b-9 (MAC), который опосредует лизис патогенов или апоптотических клеток (Bhakdi, *Immunol Today* 1991 12: 318-320). Два растворимых фрагмента продуктов расщепления C3 и C5, C3a и C5a, также называемые "анафилатоксинами" представляют собой мощные хемоаттрактанты, которые вызывают провоспалительные ответы через свои рецепторы (Klos, *Mol Immunol* 2009 46(14): 2753-2766).

[0004] Чрезмерная активация комплемента и отложение в почках наблюдается при различных хронических заболеваниях почек (СКД), включая атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), C3-гломерулопатию (C3G), IgA-нефропатию (IgAN), мембранозную нефропатию (MN), ANCA-ассоциированный васкулит (AAV), фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и волчаночный нефрит (LN) (Harris, *Semin Immunopathol* 2018 40(1): 125-140; Willows, *Clin Med* 2020 20(2): 156-160). Доклинические и клинические данные подтверждают роль комплемента, особенно AP, в возникновении и прогрессировании заболевания. Генетические дефекты в генах комплемента, таких как CFH, CFI, CFHRs, CFB, C3 и MCP/CD46, были непосредственно связаны с aHUS и C3G (Bu, *J Am Soc Nephrol* 2014 25(1): 55-64; Marinozzi, *J Am Soc Nephrol* 2015 25: 2053-2065; Xiao, *Semin Thromb Hemost* 2014 40(4): 465-471). Активация комплемента аутоантителами и иммунными комплексами в почках приводит к повреждению почек и способствует прогрессированию заболевания при множестве гломерулярных заболеваниях (Corvillo, *Front Immunol* 2019 10: 886; Marinozzi, *J Am Soc Nephrol* 2017 28(5): 1603-1613; Seikrit, *N Engl J Med* 2018 379(25): 2479-2481). Недавние исследования предоставили доказательства локального продуцирования и активации белков системы комплемента в почках при СКД, таких как IgAN и диабетической болезни почек (Mühlig, *Front Immunol* 2020 11: 1833; Zhou, *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 16(2): 213-224; Kelly *Am J Nephrol* 2015 41: 48-56). Считается, что локальное продуцирование комплемента и уникальное микроокружение в почках приводит к повышенной восприимчивости органа к чрезмерной активации комплемента (Thurman, *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 11:1856).

[0005] Значительные усилия были направлены на разработку средств терапии, целенаправленно воздействующих на комплемент. Экулизумаб представляет собой моноклональное антитело к C5, которое было одобрено для лечения aHUS. Однако при тестировании в случае C3G только у подмножества пациентов, которые характеризовались более высоким уровнем C5b-9 (MAC), наблюдалось улучшение состояния заболевания. Вероятно, это связано с вкладом активационных фрагментов на уровне C3, расположенного перед терминальным путем (Vivarelli, *Semin Thromb Hemost* 2014 40(4): 472-477). В настоящее время разрабатывается множество терапевтических средств, целенаправленно воздействующих на различные пути комплемента, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения (Zipfel, *Front Immunol* 2019 10: 2166; Thurman, *Kidney Int* 2016 90(4): 746-752). Тем не менее, сохраняется потребность в мощных терапевтических

соединениях, блокирующих уровни как C3, так и C5 системы комплемента.

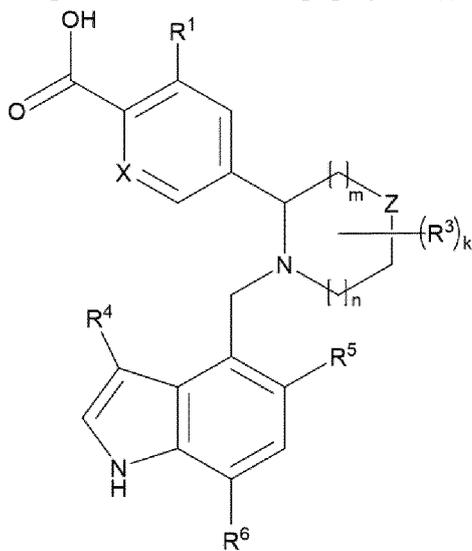
[0006] В качестве ключевого фермента AP CFB является весьма желаемой мишенью для блокирования центральной петли амплификации и терминального пути комплемента. Было показано, что нокаут CFB оказывает защитное действие на моделях C3G (Pickering, *Nat Genet* 2002 31(4): 424-428), MN (Luo, *Front Immunol* 2018 9: 1433), ANCA-ассоциированного васкулита (Xiao, *Am J Pathol* 2007 170(1): 52-64), LN (Watanabe, *J Immunol* 2000 164(2): 786-794) и моделях множественного повреждения почек у грызунов (Thurman, *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 302: F1529-F1536; Casiraghi, *Am J Transplant* 2017 17: 2312-2325; Morigi, *Sci Rep* 2016 6:8445). Генетический дефицит CFB в этих моделях в результате приводил к снижению протеинурии, защите от повреждения почек и длительной выживаемости. Как и многие белки системы комплемента CFB циркулирует в своей нативной форме в высокой концентрации в плазме крови, составляющей 300-400 мкг/мл. Недавно было показано, что селективный ингибитор CFB, иптакопан (LNP023), связывается с активным CFB (Schubart *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 116(16): 7926-7931). В клиническом исследовании фазы II при C3G иптакопан продемонстрировал обнадеживающую эффективность со снижением протеинурии после 12 недель лечения (Wong, *J Am Soc Nephrol* 2020 31: 55A). Однако также наблюдалась вариабельность активности комплемента и реакции пациентов, что указывает на то, что высокоэффективные соединения с более сильным и устойчивым ингибированием комплемента *in vivo* могут обеспечить большую терапевтическую пользу пациентам с C3G и широким спектром СКД.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой ингибиторы альтернативного пути комплемента. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой ингибиторы фактора В системы комплемента (CFB). В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, будут оказывать терапевтический эффект, ассоциированный с ингибированием альтернативного пути системы комплемента или CFB, включая лечение или предупреждение определенного аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, неврологического заболевания или расстройства, заболевания легких, респираторного заболевания или нарушения, офтальмологического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек. Комплемент-опосредованное заболевание почек включает хроническую болезнь почек (СКД), диабетическую нефропатию, гломерулярную болезнь почек, C3-гломерулопатию (C3G), IgA-нефропатию (IgAN), мембранозную нефропатию (MN), фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS), атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), болезнь плотных отложений (DDD), болезнь минимальных изменений (MCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ANCA-ассоциированный

васкулит, волчаночный нефрит и поликистоз почек (PKD).

[0008] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, галоген C_{1-3} -алкил, галоген C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, галоген C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси или галоген C_{1-3} -алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где каждый из галогеналкила, дейтероалкила, $-R_u$ -циклоалкила, $-R_u$ -гетероциклила, циклоалкила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или

две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C_{3-5} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2; и,

если Z представляет собой $CR^{2a}R^{2b}$, m равняется 1, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, тогда циклоалкил замещен по меньшей мере одним R^{11} .

[0009] Также предусмотрены фармацевтические композиции, составленные для введения подходящим путем и способами, включающими терапевтически эффективные концентрации одного или нескольких соединений, предусмотренных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, и необязательно включающие по меньшей

мере один фармацевтический носитель.

[00010] В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, опосредованного альтернативным путем системы комплемента и, в частности, фактором В системы комплемента, включающие введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую нефропатию, гломерулярную болезнь почек, С3-гломерулопатию (С3G), IgA-нефропатию (IgAN), мембранозную нефропатию (MN), фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS), атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), болезнь плотных отложений (DDD), болезнь минимальных изменений (MCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ANCA-ассоциированный васкулит, волчаночный нефрит, поликистоз почек (PKD), аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD), аутосомно-рецессивный поликистоз почек (ARPKD), терминальную стадию заболевания почек (ESRD), острое повреждение почек или поликистоз печени.

[00011] Также в данном документе предусмотрены средства комбинированной терапии с применением одного или нескольких соединений или композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с другими фармацевтическими средствами для лечения заболеваний и нарушений, описанных в данном документе. Эти и другие аспекты объекта изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию и графическим материалам.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00012] На ФИГ. 1 изображено влияние терапевтического введения соединения А формулы I (вводимого перорально в дозе 30 мг/кг/день QD) на соотношение белка и креатинина в моче (UPCR) в крысиной модели мембранозной нефропатии (модель пассивного нефрита Хеймана или PHN) со стимуляцией антителом к Fx1a.

[00013] На ФИГ. 2А изображено отложение С3d в почках, измеренное в день 14 того же исследования на крысах с PHN, продемонстрированного на ФИГ. 1.

[00014] На ФИГ. 2В изображен фрагмент фактора Ва системы комплемента в моче, измеренный в день 14 того же исследования на крысах с PHN, продемонстрированного на ФИГ. 1.

[00015] На ФИГ. 3А изображен полноразмерный фактор В системы комплемента в моче, измеренный в день 14 исследования на крысах с PHN, продемонстрированного на ФИГ. 1.

[00016] На ФИГ. 3В изображен липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL-1), в моче в день 14 того же исследования на крысах с PHN, продемонстрированного на ФИГ. 1.

[00017] На ФИГ. 4 изображена молекула повреждения почек-1 (KIM-1) в моче в день

14 исследования на крысах с PHN, продемонстрированного на фигуре 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00018] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники. В случае, если в данном документе имеется множество определений одного термина, преимущество отдается определениям из данного раздела, если не указано иное.

[00019] При использовании в данном документе термин "приблизительно" охватывает диапазон неопределенности числового значения от 0% до 10% числового значения, когда он используется для обозначения изменения числового значения.

[00020] При использовании в данном документе термин "алкил", если не указано иное, относится к насыщенной углеводородной цепи, которая может представлять собой прямую цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода или иным образом содержащую от одного до десяти, от одного до восьми, от одного до шести, от одного до четырех или от одного до трех атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. В определенных вариантах осуществления углеводородная цепь необязательно дейтерирована. Например, C₁-C₃алкил указывает на то, что группа может содержать 1-3 (включительно) атомов углерода; C₁-C₆алкил указывает на то, что группа может содержать 1-6 (включительно) атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₃алкил, который представляет собой насыщенную одновалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₆алкил, который представляет собой насыщенную одновалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

[00021] При использовании в данном документе термин "алкокси", если не указано иное, относится к группе формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе. Алкокси может представлять собой, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси, *n*-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси или гексилокси. Подобным образом термин "алкилтио" относится к группе формулы -S-(алкил). Термины "галогеналкокси" и "галогеналкилтио" относятся к -O-(галогеналкилу) и -S-(галогеналкилу) соответственно.

[00022] При использовании в данном документе термин "алкилсульфинил", если не указано иное, относится к группе формулы -S(O)R, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе.

[00023] При использовании в данном документе термин "алкилсульфонил", если не указано иное, относится к группе формулы -S(O)₂R, где R представляет собой алкил, как определено в данном документе.

[00024] При использовании в данном документе термин "арил", если не указано иное, предназначен для обозначения любого стабильного моноциклического или бициклического углеродного кольца, содержащего до 6 членов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры арила включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил или бифенил.

[00025] При использовании в данном документе термин "азолил", если не указано иное, относится к 5-членной гетероарильной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один атом азота. Примеры азолила включают пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, тиадиазол и оксадиазол.

[00026] При использовании в данном документе термин "циклоалкил", если не указано иное, относится к моноциклической, бициклической, трициклической или другой полициклической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода в кольце или иным образом содержащей от трех до десяти атомов углерода, и которые являются полностью насыщенными или частично ненасыщенными (т. е. неароматической). Мультициклический циклоалкил может представлять собой конденсированную, мостиковую и/или спирокольцевую системы. Циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[3.1.1]гептан, спиро[3.3]гептан и частично ненасыщенные углеводородные кольца, такие как циклобутилен, циклопентен и циклогексен. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический C₃-C₈циклоалкил.

[00027] При использовании в данном документе термин "циклоалкил", если не указано иное, относится к тяжелому изотопу водорода, представленному символом D или ²H. При использовании в данном документе, когда определенное положение в соединении обозначено как "дейтерированное", содержащее дейтерий или с приставкой "дейтеро-", подразумевается, что соединение представляет собой изотопно-обогащенное соединение, а присутствие дейтерия в этом положении в соединении существенно превышает его природное содержание, составляющее 0,0156%, например, по меньшей мере 90% дейтерия в указанном(-ых) положении(-ях).

[00028] При использовании в данном документе термин "дейтероалкил", если не указано иное, относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода алкила заменены дейтерием в существенно большем содержании, чем его природное содержание, например, по меньшей мере 90% дейтерия в указанном(-ых) положении(-ях).

[00029] При использовании в данном документе термин "энантиомерно чистый" или "чистый энантиомер" обозначает, что соединение содержит более 75% по весу, более 80% по весу, более 85% по весу, более 90% по весу, более 91% по весу, более 92% по весу, более 93% по весу, более 94% по весу, более 95% по весу, более 96% по весу, более 97% по весу, более 98% по весу, более 98,5% по весу, более 99% по весу, более 99,2% по весу, более 99,5% по весу, более 99,6% по весу, более 99,7% по весу, более 99,8% по весу или более

99,9% по весу единственного энантиомера, исключая его соответствующее не совпадающее при наложении зеркальное отражение. Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, предусматривают соединение, которое присутствует в виде чистого энантиомера. В некоторых вариантах осуществления также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие энантиомерно чистое соединение, описанное в данном документе.

[00030] При использовании в данном документе термин "галогено", "галоген" или "галогенид-ион", если не указано иное, относятся к одновалентной группе фтора, хлора, брома или йода.

[00031] При использовании в данном документе термин "галогеналкил", если не указано иное, относится к одновалентной алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен галогеном. В некоторых вариантах осуществления более одного атома водорода (например, 2, 3, 4, 5 или 6) заменены независимо выбранными атомами галогена. В этих вариантах осуществления каждый из атомов водорода может быть заменен одним и тем же галогеном (например, фтором) или атомы водорода могут быть заменены комбинацией различных атомов галогена (например, фтора и хлора). "Галогеналкил" также включает алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода заменены атомами галогена (иногда называемый в данном документе пергалогеналкилом, например, перфторалкилом, таким как трифторметил).

[00032] При использовании в данном документе термин "циано", если не указано иное, относится к группе -CN.

[00033] При использовании в данном документе термин "цианоалкил", если не указано иное, относится к алкильной группе, в которой один атом водорода алкила заменен цианогруппой, как определено в данном документе.

[00034] При использовании в данном документе термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический", если не указано иное, представляет собой стабильную 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую, стабильную 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое (т. е. насыщенное или частично ненасыщенное) кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно не более трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены в виде *N*-оксида, сульфоксида или сульфона, и где атом азота необязательно может быть кватернизован. Гетероцикл может быть связан посредством атома углерода в кольце или, если возможно, посредством атома азота в кольце. Бициклические гетероциклические кольцевые системы могут представлять собой конденсированные, мостиковые и/или спиробициклические кольцевые системы. В определенных вариантах осуществления гетероциклил является моноциклическим, содержащим 4-7, предпочтительно 4-6, кольцевых атомов, из которых 1 или 2 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых

вариантах осуществления гетероциклил является моноциклическим, содержащим 4-7, предпочтительно 4-6, кольцевых атомов, из которых по меньшей мере 1 гетероатом представляет собой N, и второй гетероатом представляет собой N, O или S. В определенных вариантах осуществления гетероциклил представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин или тиоморфолин. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа является бициклической, и в таком случае первое кольцо (точка присоединения к остальной части молекулы) представляет собой насыщенный или частично насыщенный моноциклический гетероциклил, как описано в данном документе, а второе кольцо может представлять собой ароматическое или неароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно не более трех, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или второе кольцо может представлять собой бензольное кольцо, или "циклоалкил", или "циклоалкенил", как определено в данном документе. Примеры таких гетероциклических групп включают без ограничения азетидин, хроман, дигидрофуран, дигидропиран, диоксан, диоксолан, гексагидроазепин, имидазолидин, имидазолин, индолин, изохроман, изоиндолин, изотиазолин, изотиазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, морфолин, оксазолин, оксазолидин, оксетан, пиперазин, пиперидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиридазин, пиран, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиаморфолин, тетрагидротиофен, тиазолин, тиазолидин, тиоморфолин, тиетан, тиолан, сульфолан, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин, тетрагидротиопиран, тетрагидротриазин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, гексагидротриазин, тетрагидрооксазин, тетрагидропиримидин, пергидроазепин, пергидро-1,4-дiazепин, пергидро-1,4-оксазепин, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.2.0]гептан, 7-азабицикло[4.1.0]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, тропан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, дигидробензофуран, диидробензимидазолил, дигидробензоксазол и дигидробензотиазолил, а также их *N*-оксиды, или сульфоны, или сульфоксиды.

[00035] При использовании в данном документе термин "гетероарил", если не указано иное, представляет собой стабильную 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 9- или 10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно не более трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы или атом углерода гетероарила необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизован. В случае "гетероарила", который представляет собой бициклическую группу, первое кольцо (точка присоединения к остальной части молекулы) представляет собой моноциклическую гетероарильную группу, как описано в данном документе, и второе кольцо не должно быть ароматическим и не должно содержать гетероатом. Соответственно, бициклический "гетероарил" включает, например, стабильное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, состоящее из атомов углерода и от

одного до четырех, предпочтительно не более трех, гетероатомов, как определено непосредственно выше, конденсированных с бензольным кольцом или вторым моноциклическим "гетероарилом" или "гетероциклилом", "циклоалкилом" или "циклоалкенилом", как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения бензимидазол, бензопиразол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиазол, бензотиофен, бензотриазол, бензоксазол, фуран, фуразан, имидазол, индазол, индол, индолизин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, фталазин, птеридин, пурин, пиазин, пиазол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пиридион, хиназолин, хинолин, хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазин, триазол, бензимидазол, бензотиадиазол, изоиндол, пирролопиридины, имидазопиридины, такие как имидазо[1,2-а]пиридин, пиазолопиридин, пирролопиримидин и их *N*-оксиды.

[00036] Термин "оксо" относится к карбонильной (C=O) группе. Когда атом углерода указан как замещенный оксогруппой, подразумевается, что два атома водорода будут удалены от атома углерода и заменены на =O. Аналогично, когда атом углерода указан как замещенный двумя группами и может быть замещен "оксо"-группой, два заместителя могут объединяться, образуя оксогруппу.

[00037] При использовании в данном документе термин "субъект", если не указано иное, относится к любому человеку или ветеринарному субъекту, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, коровы, овцы, свиньи, кролики, козы, лошади, обезьяны, собаки, коты и люди, включая новорожденных, младенцев, юношей, подростков, взрослых или гериатрических пациентов.

[00038] Термин "тиол" относится к группе с формулой -SH.

[00039] Термин "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или необходимых клинических результатов. Терапевтически эффективное количество может быть введено путем одного или нескольких введений. Терапевтически эффективного количества достаточно для временного облегчения, ослабления, стабилизации, регрессии, замедления или задержки прогрессирования болезненного состояния.

[00040] Если не указано иное или конкретно не описано, подразумевается, что замещения, где они присутствуют, могут наблюдаться при любом атоме алкильной, циклоалкильной, гетероциклильной, арильной или гетероарильной групп, если позволяет валентность.

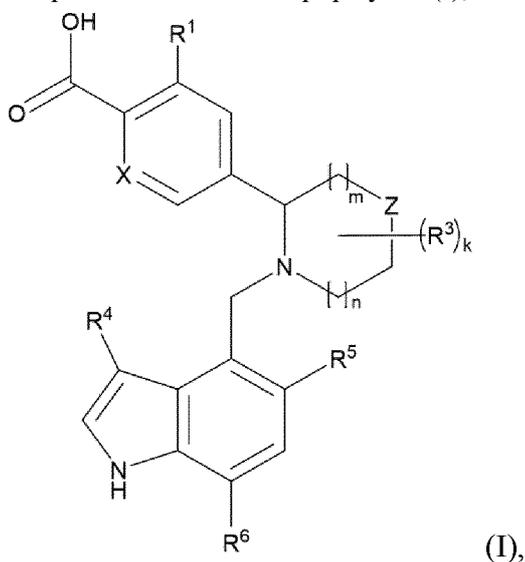
[00041] Если конкретно не указано иное, когда соединение может принимать альтернативные таутомерные или стереоизомерные формы, подразумевается, что все альтернативные изомеры включены в объем заявленного объекта настоящего изобретения. Например, если конкретно не указано иное, соединения, предусмотренные в данном документе, могут являться стереоизомерно чистыми (например, единственными энантиомерами или диастереомерами) или представлять собой смеси стереоизомеров, такие как рацемические или диастереомерные смеси.

[00042] Термин "осуществление лечения", "лечить" или "лечение" обычно относится к контролю, облегчению, уменьшению тяжести, замедлению прогрессирования и/или устранению названного состояния после того, как состояние было установлено. В дополнение к своему обычному значению термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" также относится к задержке возникновения или снижению риска развития названного состояния или процесса, который может привести к этому состоянию и/или рецидиву симптомов состояния.

[00043] В описании данного документа, если существует какое-либо несоответствие между химическим названием и химической структурой, химическая структура превагирует.

СОЕДИНЕНИЯ

[00044] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил

или галогенC₁₋₃алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹;

R³ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси;

R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси;

R⁷ представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹;

R⁸ представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R⁹ представляет собой галогеналкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, -C(O)R¹², -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_tR¹² или -S(O)_tNR¹³R¹⁴, где -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; или

R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹;

каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C₃₋₅циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R¹² представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R¹³ и R¹⁴ независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹;

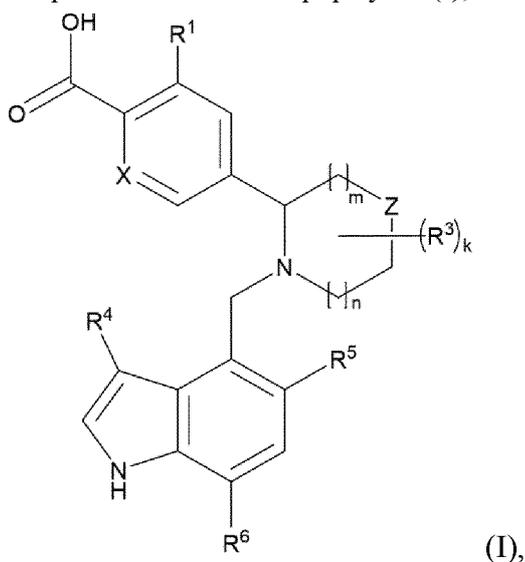
R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и
 n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,
 если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2; и,
 если Z представляет собой $CR^{2a}R^{2b}$, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, и m равняется 1, тогда циклоалкил замещен по меньшей мере одним R^{11} .

[00045] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)R^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

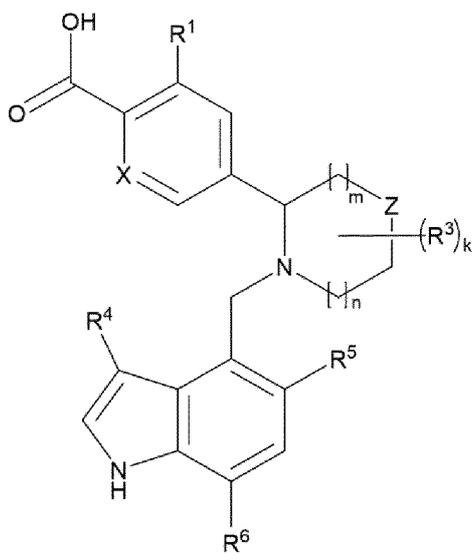
m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2; и,

если Z представляет собой $CR^{2a}R^{2b}$, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, и m равняется 1, тогда циклоалкил замещен по меньшей мере одним R^{11} .

[00046] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил,

$-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

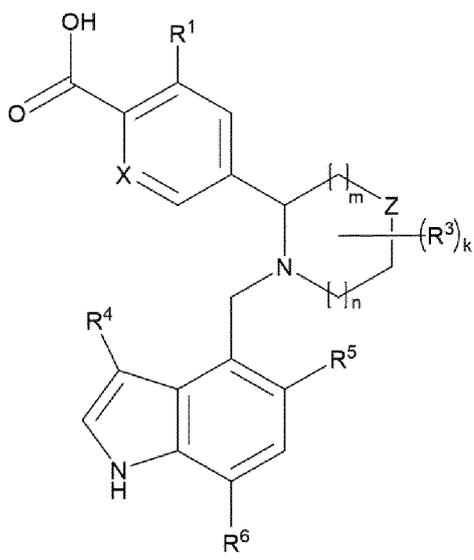
k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[00047] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил,

$-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

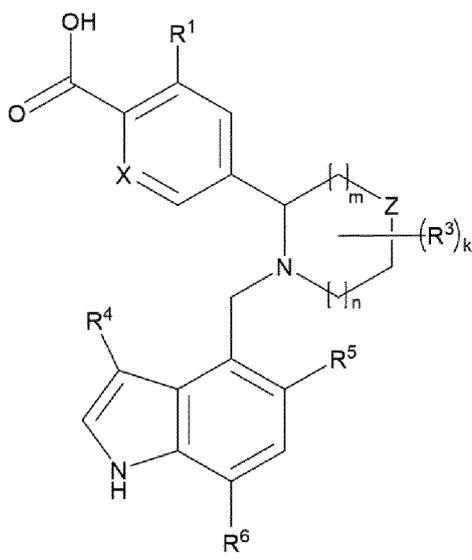
k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[00048] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил,

$-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

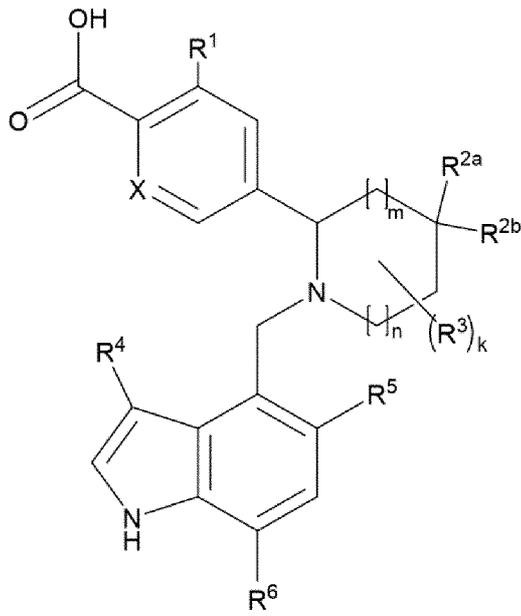
k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

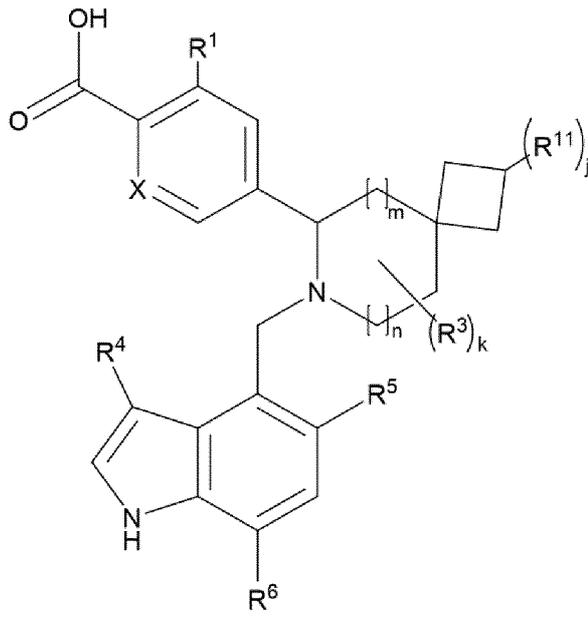
n равняется 0, 1 или 2, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[00049] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (II),



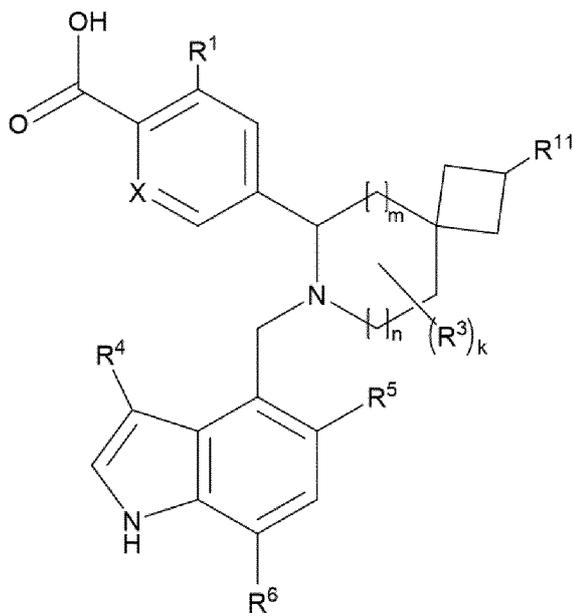
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00050] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIa),



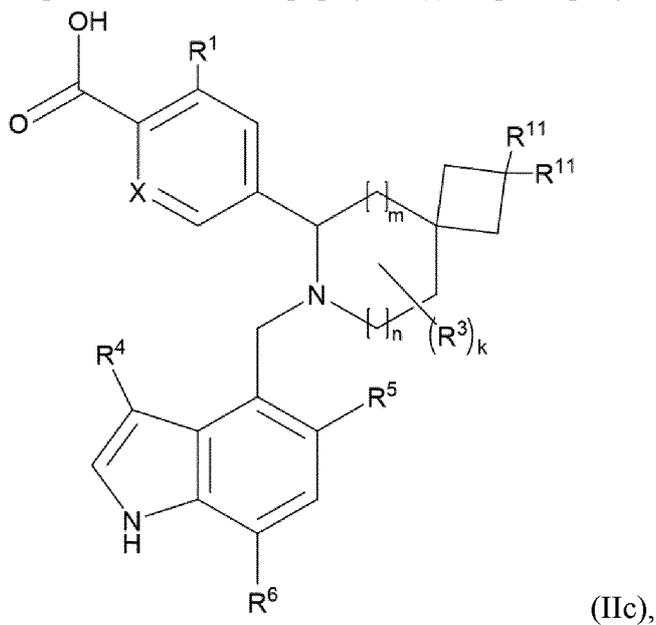
или его фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2, где если j равняется 1, атом углерода, присоединенный к R^{11} , содержит единственный заместитель R^{11} , и если j равняется 2, атом углерода, присоединенный к R^{11} , содержит два независимо выбранных заместителя R^{11} .

[00051] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIb),



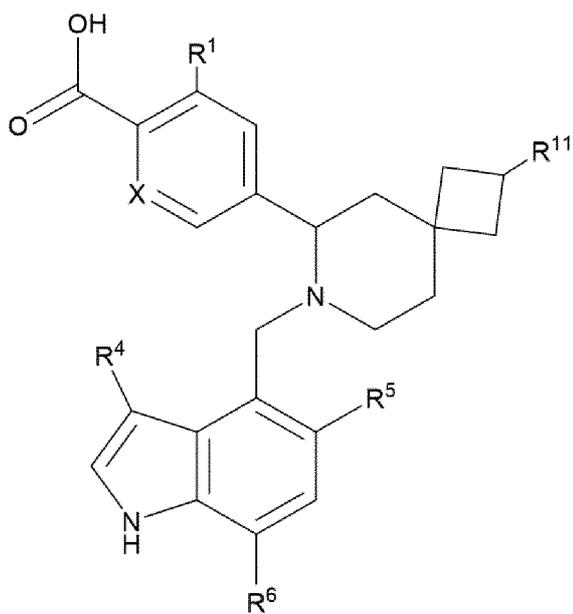
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00052] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIc),



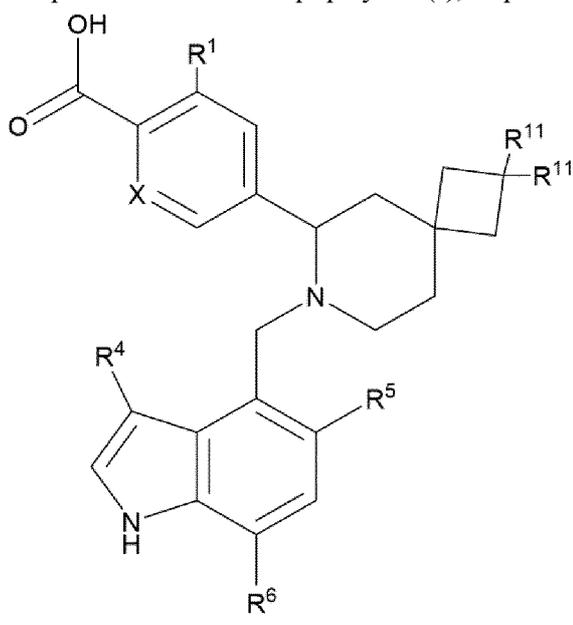
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00053] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIд),



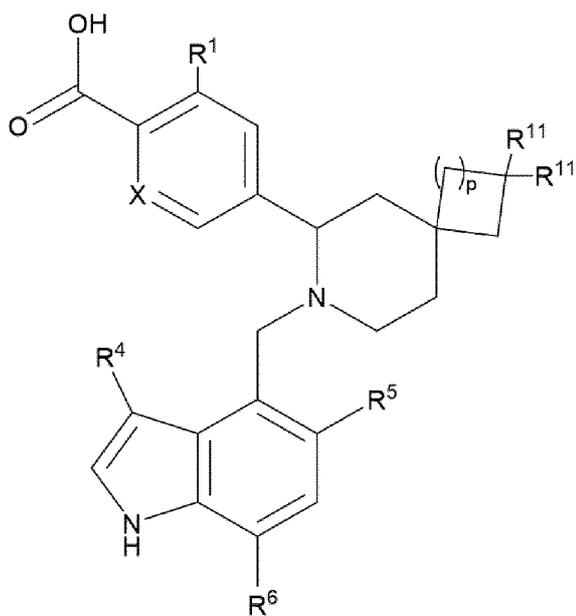
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00054] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIe),



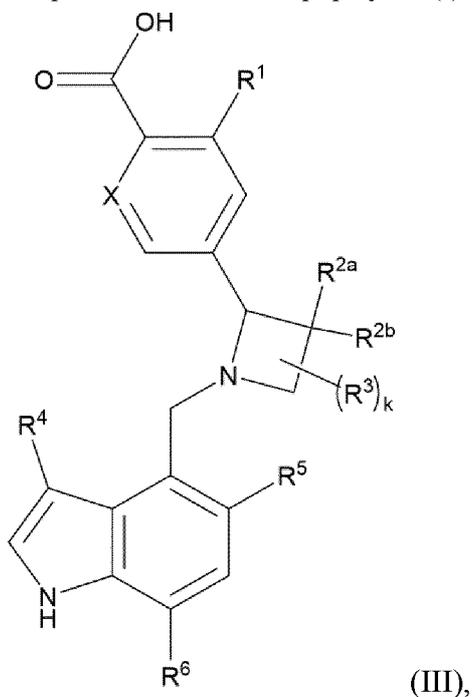
или его фармацевтически приемлемая соль.

[00055] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), характеризующееся формулой (IIf),



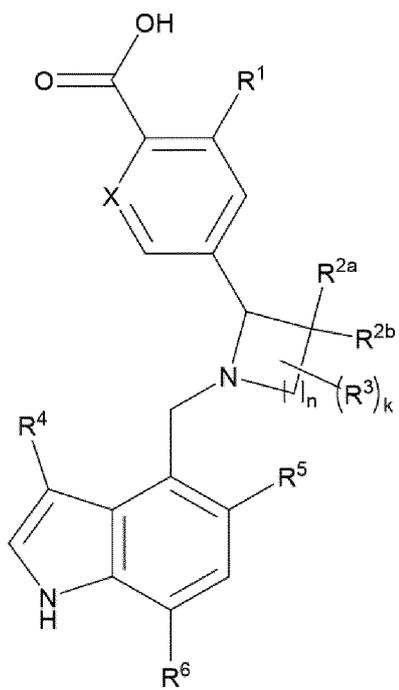
где p равняется 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIf), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) или (IIf). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIf), где каждый R^{11} представляет собой фтор, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) или (IIf).

[00056] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (III),



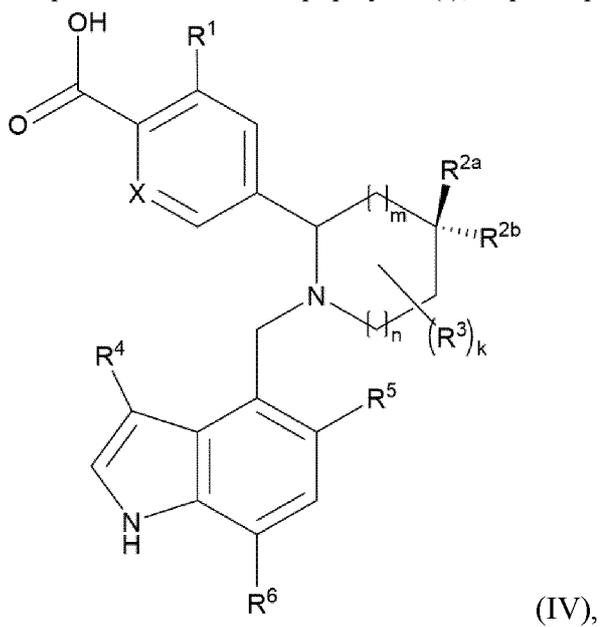
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00057] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IIIa),



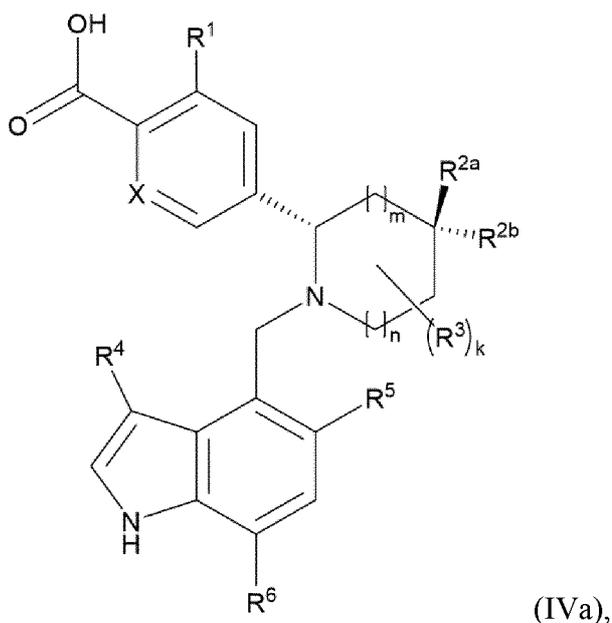
или их фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1 или 2.

[00058] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IV),



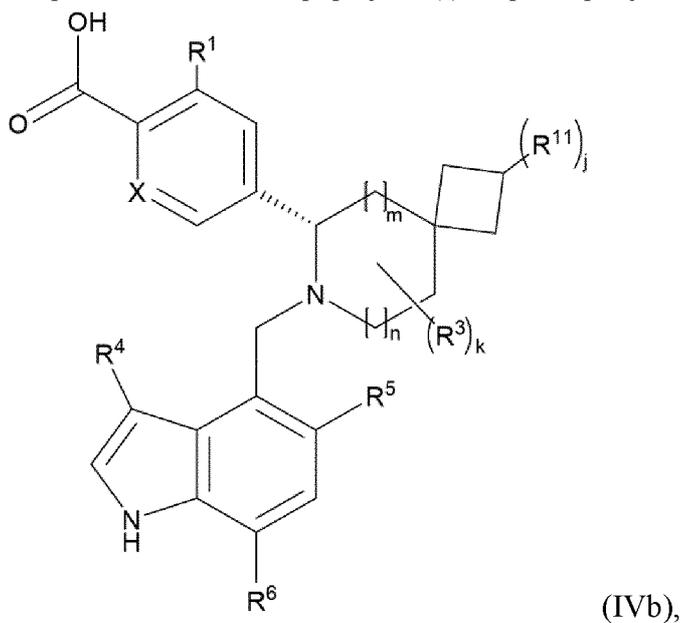
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00059] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IVa),



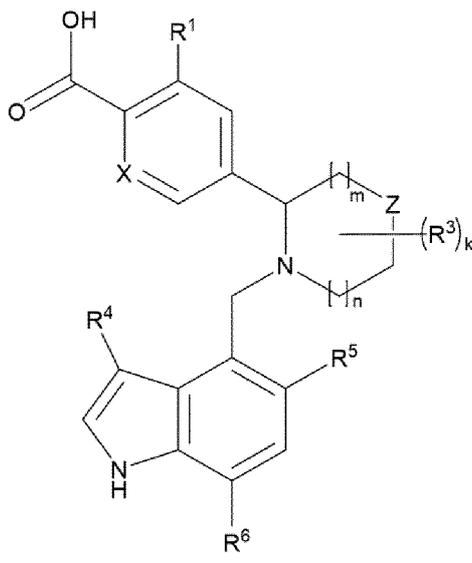
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00060] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVb),



где j равняется 1 или 2; или их фармацевтически приемлемая соль, где если j равняется 1, атом углерода, присоединенный к R^{11} , содержит единственный заместитель R^{11} , и если j равняется 2, атом углерода, присоединенный к R^{11} , содержит два независимо выбранных заместителя R^{11} .

[00061] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_2R^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой дейтероалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил,

циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероцикл, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или гетероарил, где гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или оксо, где C_{3-5} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

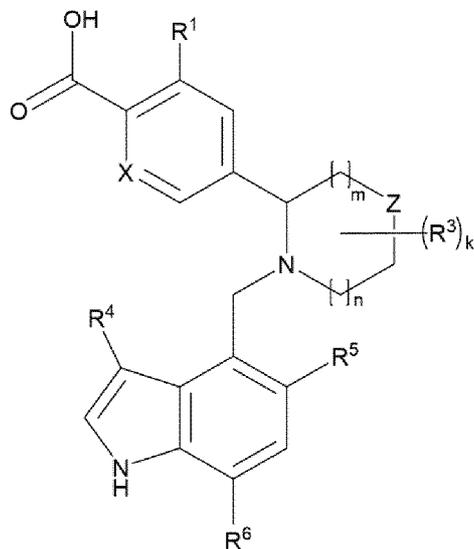
t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[00062] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_tR^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C_{3-5}

5циклоалкил или 3-6-членный гетероциклический необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[00063] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^{11} представляет собой галоген, циано или галоген C_{1-3} алкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIa) и (IVb) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой галоген, циано или галоген C_{1-3} алкил; j равняется 1 или 2; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00064] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^{11} представляет собой фтор, циано или фтор C_{1-3} алкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIa) и (IVb) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой фтор, циано или фтор C_{1-3} алкил; j равняется 1 или 2; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00065] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формул (IIa) или (IVb), где R^{11} представляет собой фтор, циано, $-CHF_2$ или $-CF_3$; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIa) и (IVb) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой фтор, циано, $-CHF_2$ или

$-\text{CF}_3$; j равняется 1 или 2; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00066] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^{11} представляет собой галоген; j равняется 2; k равняется 0 или 1; и m и n одновременно равняются 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой галоген; j равняется 2; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00067] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^{11} представляет собой фтор; j равняется 2; k равняется 0 или 1; и m и n одновременно равняются 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой фтор; j равняется 2; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00068] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^{11} представляет собой циано; j равняется 1; k равняется 0 или 1; и m и n одновременно равняются 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой циано; j равняется 1; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00069] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

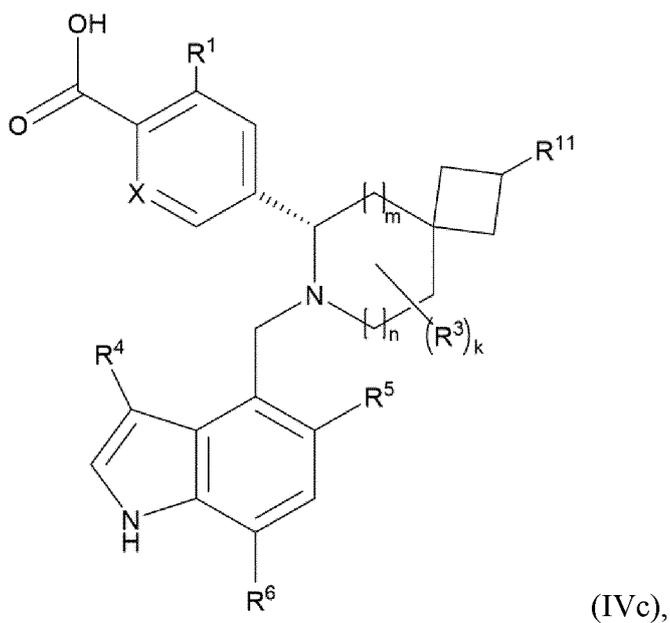
R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

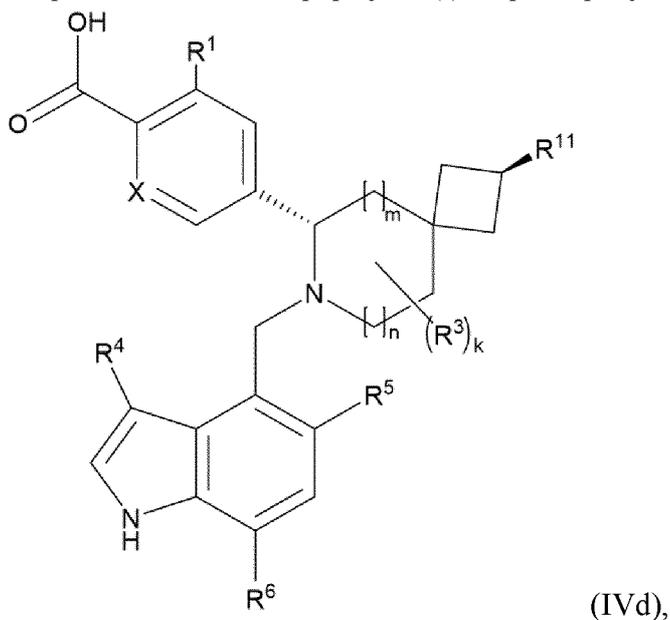
R^{11} представляет собой $-CHF_2$ или $-CF_3$; j равняется 1; k равняется 0 или 1; и m и n одновременно равняются 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIa) или (IVb), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой $-CHF_2$ или $-CF_3$; j равняется 1; k равняется 0; и m и n одновременно равняются 1.

[00070] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVc),



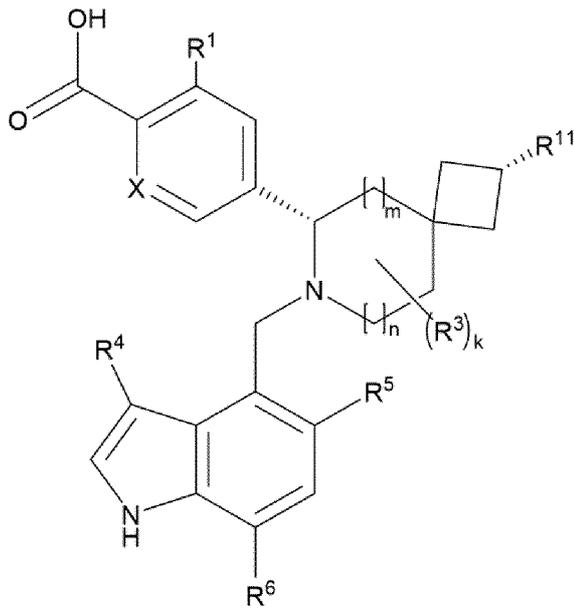
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00071] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVd),



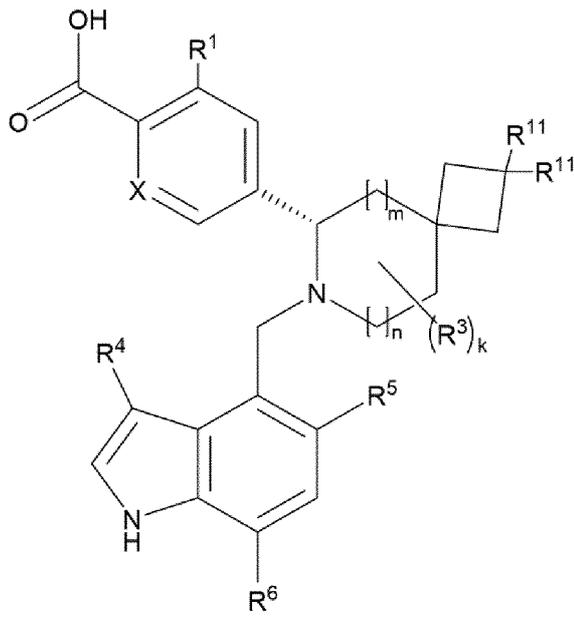
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00072] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVe),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[00073] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVf),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[00074] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIc) или (IVf), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или оксо; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIc) и (IVf) соответственно.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIIc) и (IVf) соответственно.

[00075] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf), где R^{11} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или гидроксил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIIc) и (IVf) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или гидроксил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или гидроксил.

[00076] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} представляет собой C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^{11b} представляет собой гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IIIc) и (IVf).

[00077] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IIIc) и (IVf). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или гидроксил.

[00078] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIIc) и (IVf). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил.

[00079] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIIc) и (IVf).

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или СН;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1 или 2.

[00080] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или СН;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^{11} представляет собой фтор;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1 или 2; и

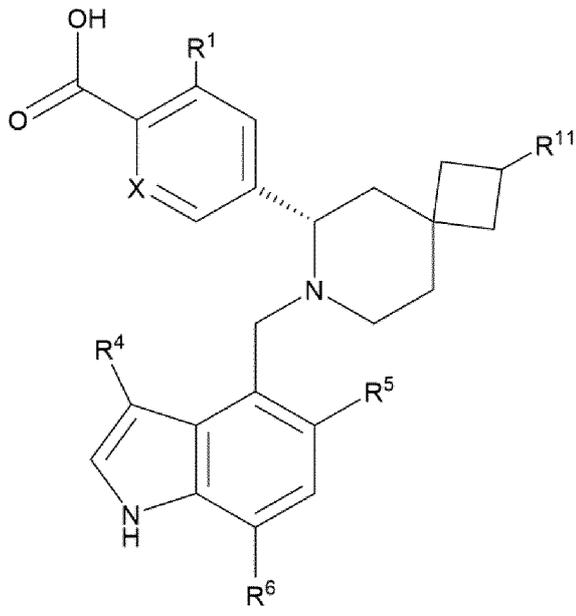
n равняется 0, 1 или 2. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf), где k равняется 0, m равняется 1; n равняется 1; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IIIc) и (IVf) соответственно.

[00081] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой фтор; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IIIc) и (IVf) соответственно.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил, и R^{11} представляет собой фтор.

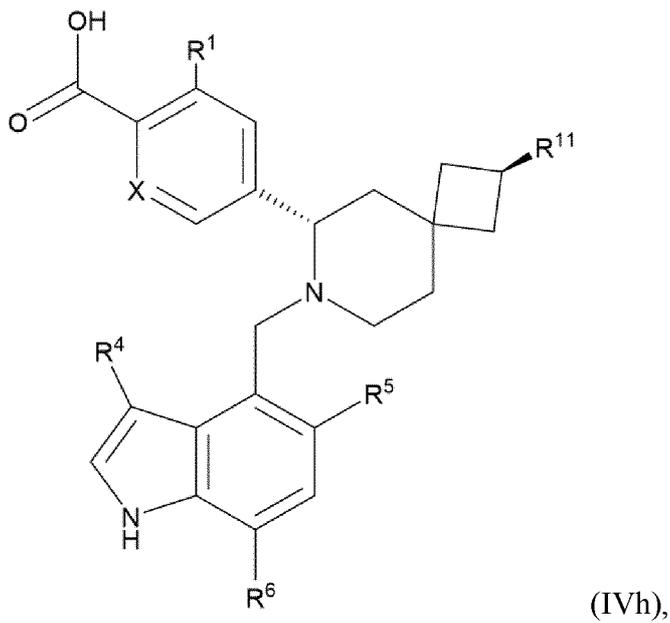
[00082] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IIIc) или (IVf) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; и R^{11} представляет собой фтор.

[00083] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (IVb) или (IVc), характеризующиеся формулой (IVg),



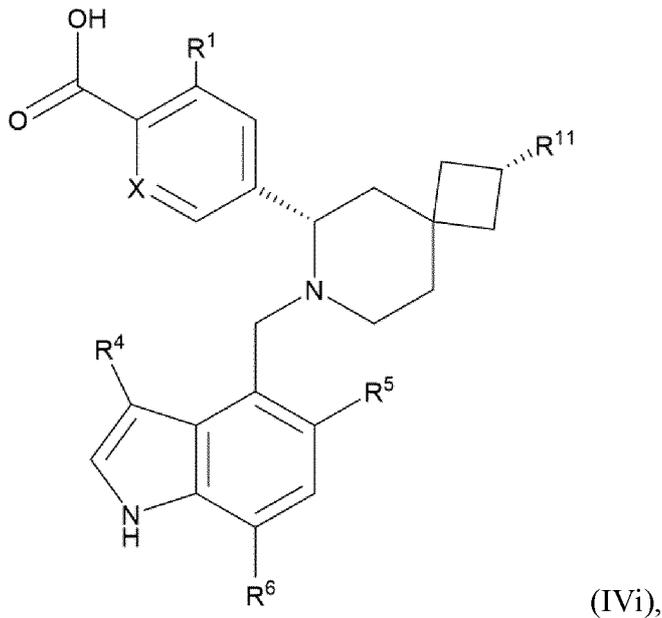
или их фармацевтически приемлемая соль.

[00084] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (IVb) или (IVc), характеризующиеся формулой (IVh),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[00085] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (IVb) или (IVc), характеризующиеся формулой (IVi),



или их фармацевтически приемлемая соль.

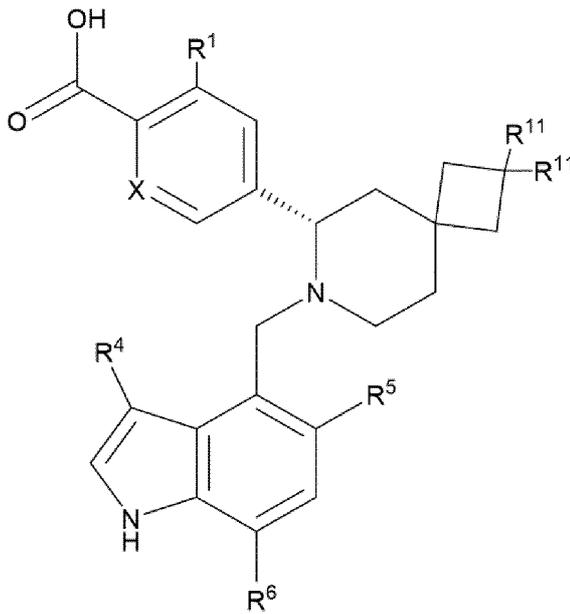
[00086] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (II_d), (IV_g), (IV_h) и (IV_i). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой циано или галогенC₁₋₃алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (II_d), (IV_g), (IV_h) и (IV_i) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой циано или фторC₁₋₃алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (II_d), (IV_g), (IV_h) и (IV_i) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой циано, -CHF₂ или -CF₃; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (II_d), (IV_g), (IV_h) и (IV_i) соответственно.

[00087] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; X представляет собой N или CH; R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси; R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси; и R¹¹ представляет собой циано или галогенC₁₋₃алкил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их

3алкил.

[00091] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_d), (IV_g), (IV_h) или (IV_i) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R⁵ представляет собой метокси или циклопропил; R⁶ представляет собой метил, и R¹¹ представляет собой циано, -CHF₂ или -CF₃.

[00092] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (IV_b) или (IV_f), характеризующиеся формулой (IV_j),



или их фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_e) или (IV_j) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (II_e) и (IV_j).

[00093] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_e) или (IV_j) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH; R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-алкил или галогенC₁₋₃алкил; R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси; R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси; и каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген.

[00094] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II_e) или (IV_j) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH; R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁-

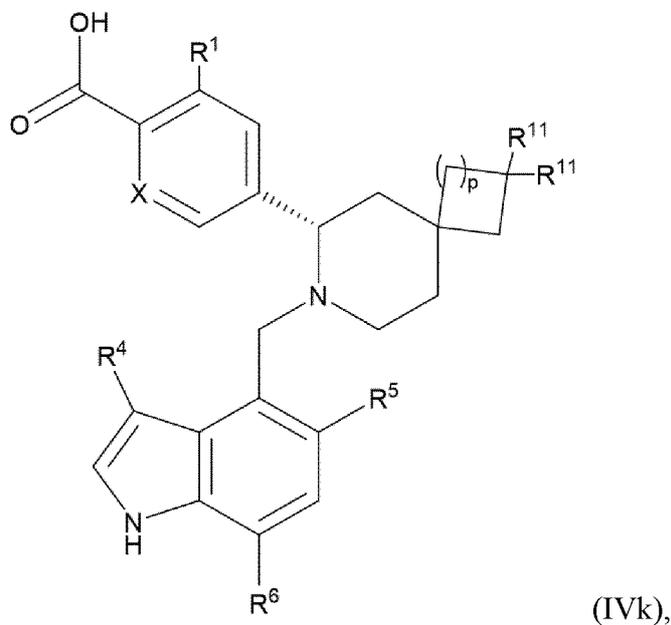
алкил или галогенC₁₋₃алкил; R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси; R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси; и R¹¹ представляет собой фтор.

[00095] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (Ie) или (IVj) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой фтор; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (Ie) и (IVj) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (Ie) или (IVj) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R⁵ представляет собой метокси или циклопропил; R⁶ представляет собой метил, и R¹¹ представляет собой фтор.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (Ie) или (IVj) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R⁵ представляет собой метокси или циклопропил; R⁶ представляет собой метил; и R¹¹ представляет собой фтор.

[00096]

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (IVk),



или их фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2 В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (If) или (IVk) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, и остальные переменные являются такими, как описано для формул (If) и (IVk) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном

документе предусмотрены соединения формулы (II f) или (IV k) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой фтор, и остальные переменные являются такими, как описано для формул (II f) и (IV k) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II f) или (IV k) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси;

R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси;

каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген;

и r равняется 1 или 2. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II f) или (IV k), где

R¹ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

R⁴ представляет собой водород, галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси;

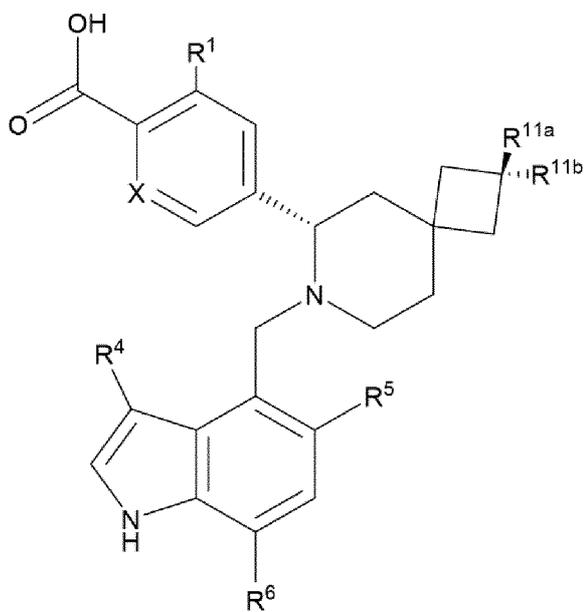
R⁶ представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил, галогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси;

R¹¹ представляет собой фтор;

и r равняется 1 или 2.

[00097] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II f) или (IV k) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R⁵ представляет собой метокси или циклопропил; R⁶ представляет собой метил, и R¹¹ представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (II f) или (IV k) или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R⁵ представляет собой метокси или циклопропил; R⁶ представляет собой метил; и R¹¹ представляет собой фтор.

[00098] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (IV a), (IV b), (IV f) или (IV j), характеризующиеся формулой (IV l),



или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11a} и R^{11b} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или оксо; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (IVa), (IVb), (IVf) и (IVj) соответственно.

[00099] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IVl), где R^{11a} представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил или циано C_{1-3} алкил; R^{11b} представляет собой галоген, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IVl).

[000100] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IVl), где R^{11a} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и R^{11b} представляет собой галоген или гидроксил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IVl). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IVl) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и R^{11b} представляет собой галоген или гидроксил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IVl) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH;

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и R^{11b} представляет собой галоген или гидроксил.

[000101] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} представляет собой C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^{11b} представляет собой гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IV1).

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и R^{11b} представляет собой гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IV1). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и R^{11b} представляет собой гидроксил.

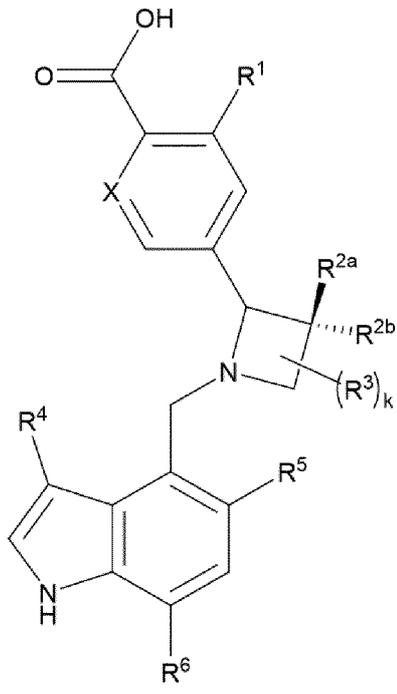
[000102] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (IV1). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11a} представляет собой метил или трифторметил, и R^{11b} представляет собой гидроксил.

[000103] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (IV1), где R^{11a} представляет собой фтор, и R^{11b} представляет собой фтор, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (IV1). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIc), (IIe), (IV), (IVa),

(IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, гидроксил, галогенC₁₋₃алкокси; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, оксо, гидроксил, метил, -CHF₂, -CF₃ или -OCHF₂, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIc), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVf), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, гидроксил или галогенC₁₋₃алкокси; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, оксо, гидроксил, метил, -CHF₂, -CF₃ или -

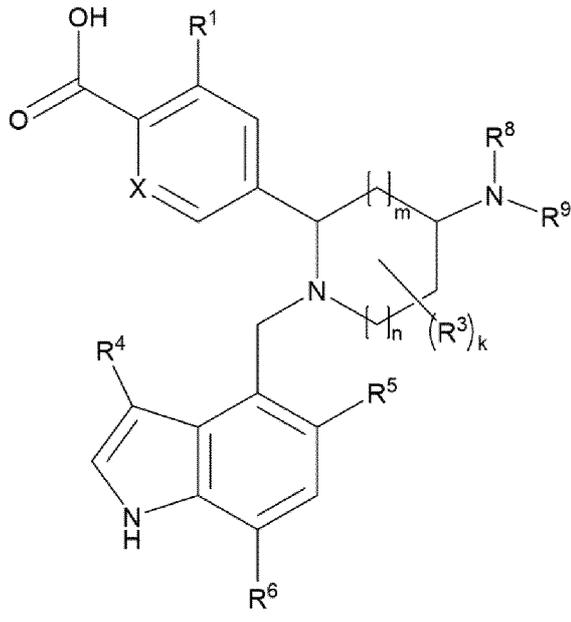
OCHF_2 ; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где R^{11} представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где R^{11} представляет собой галоген, циано или галоген C_{1-3} алкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где R^{11} представляет собой фтор, циано или фтор C_{1-3} алкил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где R^{11} представляет собой фтор, циано, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CF}_3$; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) или (IVl), где R^{11} представляет собой фтор; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk) и (IVl) соответственно.

[000104] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (V),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[000105] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II) или (IV), характеризующиеся формулой (VI),



или их фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VI), где R^3 представляет собой галоген, циано, алкил или галогеналкил; R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил; R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, галоген C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -алкокси; R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, галоген C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси или галоген C_{1-3} -алкокси; R^8 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют гетероциклический или гетероарил, где гетероциклический или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; k равняется 0, 1 или 2; m равняется 0 или 1; и n равняется 0, 1 или 2. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^8 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^8 представляет собой водород, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил, где $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (VI) соответственно.

[000106] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой NH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил, где $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой NH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил, где $-R_u$ - C_{3-5} циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (VI) соответственно.

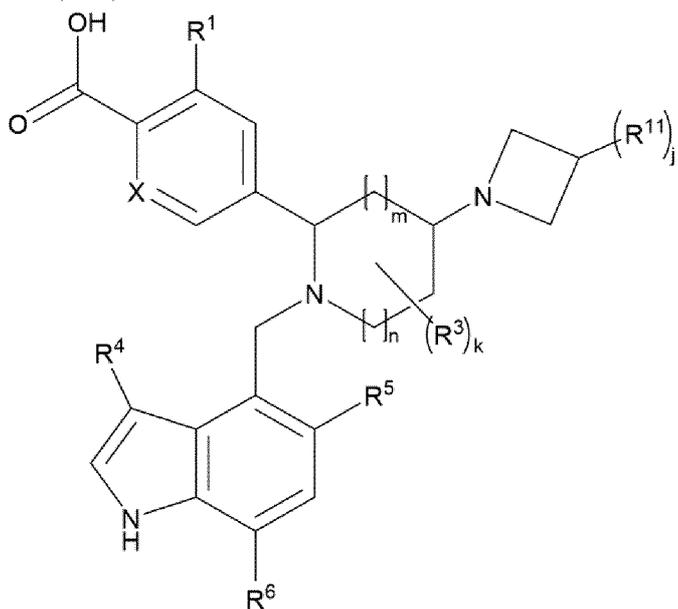
[000107] В определенных вариантах осуществления в данном документе

предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, $-R_n-C_{3-5}$ циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил, где $-R_n-C_{3-5}$ циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил; m и n одновременно равняются 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, $-R_n-C_{3-5}$ циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил, где $-R_n-C_{3-5}$ циклоалкил или C_{3-5} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил; m и n одновременно равняются 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (VI) соответственно.

[000108] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой $-CH_2CHF_2$, циклопропилметил, циклобутил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, или где циклопропилметил, циклобутил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор или трифторметил; m и n одновременно равняются 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой $-CH_2CHF_2$, циклопропилметил, циклобутил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, или где циклопропилметил, циклобутил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор или трифторметил; m и n одновременно равняются 1, и k равняется 0.

[000109] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^8 представляет собой водород, алкил

или галогеналкил; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^8 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^8 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклопропилметил или циклобутил, где циклопропилметил или циклобутил необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора или группами трифторметила, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где k равняется 0; m равняется 1; n равняется 1, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (VI), где R^{11} представляет собой фтор, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (VI) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa) или (VI), характеризующиеся формулой (VIa),



или их фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa)

или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; j равняется 1 или 2, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIa). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; j равняется 1; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIa). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой галоген C_{1-3} алкил; j равняется 1; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIa). В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси; R^{11} представляет собой галоген C_{1-3} алкил; j равняется 1; k равняется 0; m равняется 1; и n равняется 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил,

C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси; R^{11} представляет собой трифторметил; j равняется 1; k равняется 0; m равняется 1; и n равняется 1.

[000110] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой галоген C_{1-3} алкил; j равняется 1; k равняется 0; m равняется 1; и n равняется 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; R^{11} представляет собой трифторметил; j равняется 1; k равняется 0; m равняется 1; и n равняется 1.

[000111] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкилсульфонил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; j равняется 1 или 2; k равняется 0; m равняется 1; и n равняется 1.

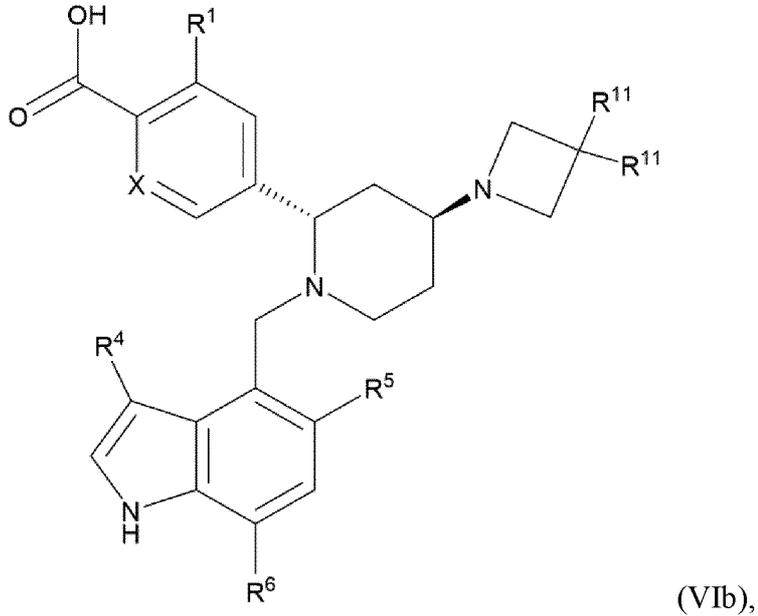
[000112] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$, или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; j равняется 1 или 2; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIa).

[000113] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; j равняется 1 или 2, и k равняется 0; m равняется 1, и n равняется 1.

[000114] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIa) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$,

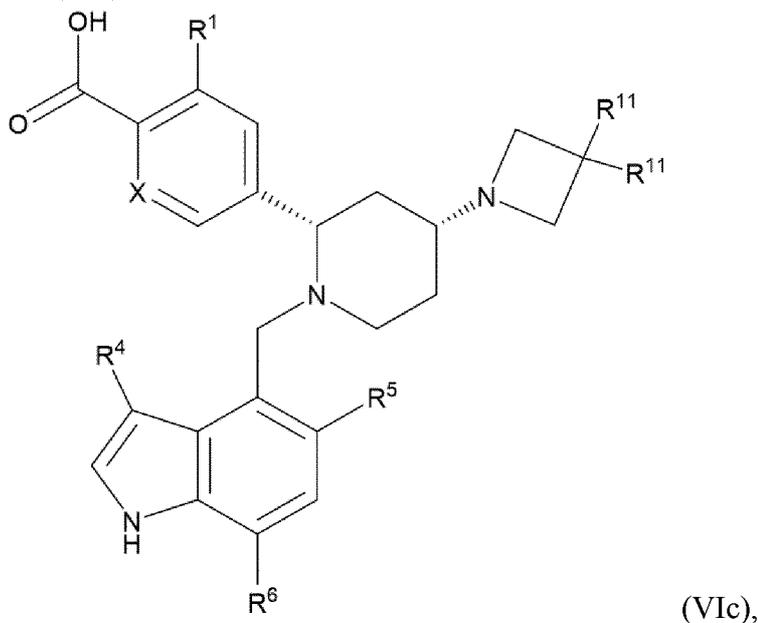
CHF_2 , $-\text{OCF}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; j равняется 1 или 2, и k равняется 0; m равняется 1, и n равняется 1.

[000115] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa) или (VI), характеризующиеся формулой (VIb),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[000116] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa) или (VI), характеризующиеся формулой (VIc),



или их фармацевтически приемлемая соль.

[000117] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая

соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (VIb) и (VIc) соответственно.

[000118] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкилсульфонил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIb) и (VIc) соответственно.

[000119] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкилсульфонил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил.

[000120] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкилсульфонил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (VIb) или (VIc).

[000121] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой СН; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкилсульфонил; или две

группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил; m равняется 1; n равняется 1; j равняется 1 или 2, и k равняется 0.

[000122] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$, или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; j равняется 1 или 2; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (VIb) и (VIc) соответственно.

[000123] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, фтор или хлор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; m равняется 1; n равняется 1; j равняется 1 или 2, и k равняется 0.

[000124] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIb) или (VIc) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH ; R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил; R^5 представляет собой метокси или циклопропил; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; m равняется 1; n равняется 1; j равняется 1 или 2, и k равняется 0.

[000125] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксигалоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигалоген C_{1-3} алкил, гидроксигалоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигалоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно.

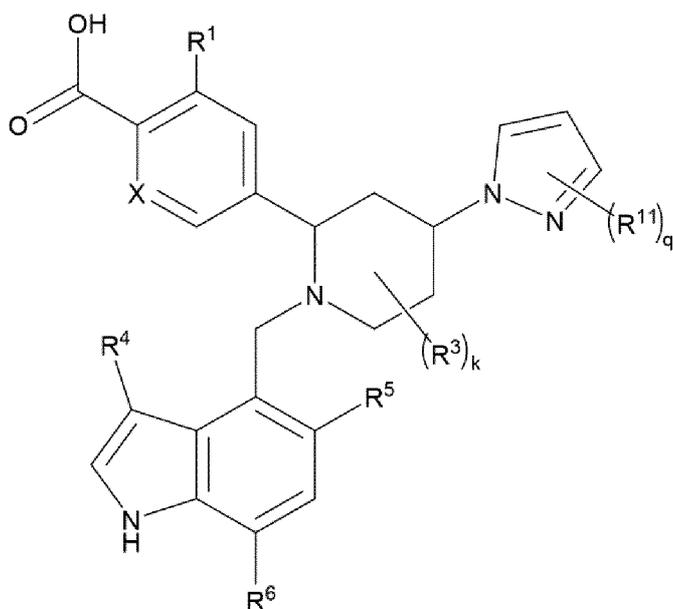
[000126] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, гидроксигалоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигалоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте

данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно.

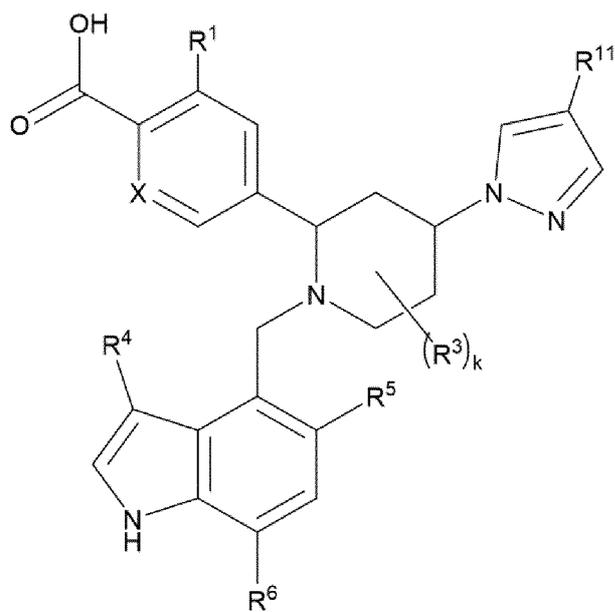
[000127] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, цианоС₁₋₃алкил, галогенС₁₋₃алкил, гидроксил, галогенС₁₋₃алкокси или С₁₋₃алкилсульфонил; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃₋₅циклоалкил или оксо; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно.

[000128] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, С₁₋₃алкил, галогенС₁₋₃алкил, галогенС₁₋₃алкокси или С₁₋₃алкилсульфонил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ или -S(O)₂CH₃; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃ или -S(O)₂CH₃; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃ или -S(O)₂CH₃; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI), (VIa), (VIb) и (VIc) соответственно.

[000129] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (VI) или (X), характеризующиеся формулой (VII),



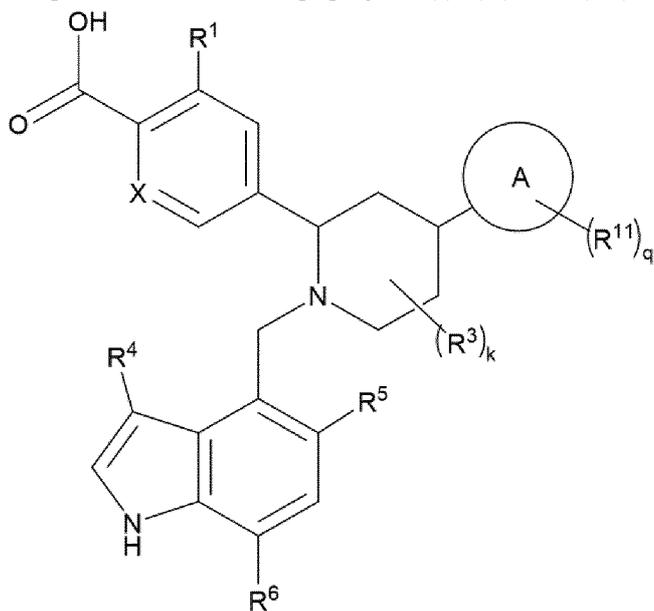
или их фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 0, 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (VI) или (X), характеризующиеся формулой (VIIa),



или их фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VII) или (VIIa), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галоген C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкоксиг C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси; k равняется 0; X представляет собой CH ; R^1 представляет собой водород; и другие переменные являются такими, как описано для формулы (I), (II), (IV), (VI) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VII) или (VIIa), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, галогеналкил или гидроксил; k равняется 0; X представляет собой CH ; R^1 представляет собой водород; и другие переменные являются

такими, как описано для формулы (I), (II), (IV), (VI) и (X) соответственно. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VII) или (VIIa), где каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано или галоген C_{1-3} алкил; k равняется 0; X представляет собой CH ; R^1 представляет собой водород; и другие переменные являются такими, как описано для формулы (I), (II), (IV), (VI) и (X) соответственно. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VII) или (VIIa), где R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой метокси; R^6 представляет собой метил, и X , R^1 , R^{11} и k являются такими, как описано выше.

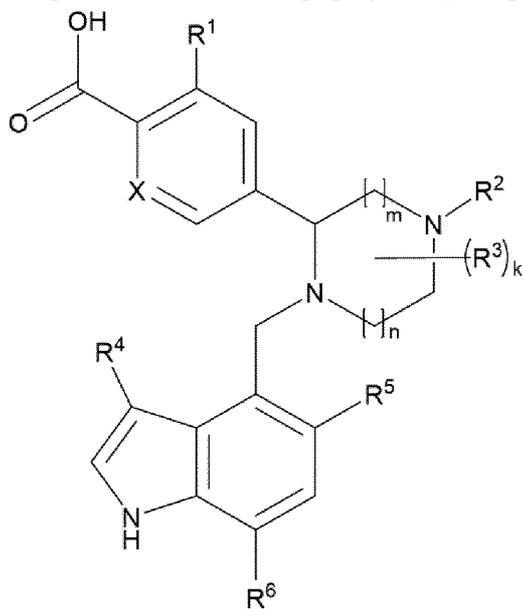
[000130] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II) или (IV), характеризующиеся формулой (VIII),



или их фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил; q равняется 0, 1, 2 или 3; и другие переменные являются такими, как описано для формул (I), (II) и (IV) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой гетероцикл или гетероарил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой гетероцикл. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой гетероарил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, триазолил, имидазолил, тиазолил или пиазолил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой пиридинил или пиазолил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо A представляет собой пиридинил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо

А представляет собой пиразолил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где кольцо А представляет собой азолил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (VIII), где X представляет собой СН, R¹ представляет собой водород; R⁴ представляет собой водород; R⁵ представляет собой метокси; R⁶ представляет собой метил; каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил; k равняется 0; q равняется 0, 1, 2 или 3, и кольцо А является таким, как описано выше.

[000131] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (X),



или их фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R² представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; и R_u и R¹¹ являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R² представляет собой C₁₋₆алкил, галогенC₁₋₆алкил, дейтероC₁₋₆алкил, гидроксисC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкил, цианоC₁₋₆алкил, -R_u-C₃₋₆циклоалкил, -R_u-3-7-членный гетероциклил, C₃₋₆циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, галогенC₁₋₆алкил, дейтероC₁₋₆алкил, гидроксисC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкил, цианоC₁₋₆алкил, -R_u-C₃₋₆циклоалкил, -R_u-

3-7-членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R_u и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-6}$ циклоалкил, $-R_u$ -3-6-членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-6}$ циклоалкил, $-R_u$ -3-6-членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными группами R^{11} ; и R_u и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил или $-R_u$ -гетероцикл, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, цианоалкил- $-R_u$ -циклоалкил или $-R_u$ -гетероцикл необязательно замещены R^{11} , и R^{11} и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-5}$ циклоалкил, $-R_u$ -3-5-членный гетероцикл, где C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-5}$ циклоалкил, $-R_u$ -3-5-членный гетероцикл необязательно замещены независимо выбранными группами R^{11} , и R^{11} и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил или $-R_u$ -гетероцикл, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил или $-R_u$ -гетероцикл необязательно замещены независимо выбранными группами R^{11} , и R^{11} и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-5}$ циклоалкил или $-R_u$ -3-5-членный гетероцикл, где галоген C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, $-R_u-C_{3-5}$ циклоалкил или $-R_u$ -3-5-членный гетероцикл необязательно замещены независимо выбранными группами R^{11} , и R^{11} и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой галогеналкил или $-R_u$ -гетероцикл, где $-R_u$ -гетероцикл необязательно замещен независимо выбранным галогеном; и другие переменные являются

такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой галоген C_{1-3} алкил или $-R_u-3-5$ -членный гетероциклил, где $-R_u-3-5$ -членный гетероциклил необязательно замещен независимо выбранным галогеном; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой фторэтил или (3-фтороксетан-3-ил)метил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой фторэтил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой (3-фтороксетан-3-ил)метил; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или (X), где R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил или цианоалкил, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил или цианоалкил необязательно замещены одним R^{11} , и R^{11} является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I) и (X) соответственно. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (X), где X представляет собой CH, R^1 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой метокси; R^6 представляет собой метил; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; k равняется 0; и R^2 является таким, как описано выше.

[000132] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (III), (IIIa) или формулы (V), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (III), (IIIa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (III), (IIIa) или формулы (V), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{11} является таким, как описано для формулы (I).

[000133] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI) или (X), где m равняется 0 или 1; n равняется 0, 1 или 2, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI) или (X), где m равняется 0 или 1; n равняется 0 или 1, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV), (IVa), (VI) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (VI), (VIa) или (X), где m равняется 1; n равняется 1, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (VI), (VIa) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (VI), (VIa) или (X), где k равняется 0; m равняется 1; n равняется 1, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (VI), (VIa) и (X) соответственно.

[000134] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000135] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000136] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (III), (IIIa) или (V), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (III), (IIIa) и (V) соответственно.

[000137] В определенных вариантах осуществления в данном документе

предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^u , R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000138] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000139] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^u , R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000140] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} -алкил, дейтеро C_{1-3} -алкил или галоген C_{1-3} -алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными

R^{11} , или образуют 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000141] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^u , R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000142] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероцикл, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероцикл, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^u , R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000143] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^u , R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000144] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b}

представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000145] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил, где -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000146] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000147] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000148] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000149] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; и R¹¹ является таким, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V)

соответственно.

[000150] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-5-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000151] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV) или (IVa), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или образуют оксетанил; и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IV) и (IVa) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV) или (IVa), где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, замещенный одним или двумя R^{11} , или образуют оксетанил; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор, циано, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$; или две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; m равняется 1; n равняется 1; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I), (II), (IV) и (IVa) соответственно.

[000152] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000153] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^7 представляет собой галогеналкил или циклоалкил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III),

(IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^7 представляет собой галогеналкил или циклоалкил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил; и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой циклопропилметил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^7 представляет собой $-CH_2CF_3$ или циклобутил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой циклопропилметил или циклобутил, где циклопропилметил или циклобутил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор или трифторметил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления R^{2b} представляет собой водород.

[000154] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^7 представляет собой $-CH_2CF_3$ или циклобутил; R^9 представляет собой циклопропилметил или циклобутил, где циклопропилметил или циклобутил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой фтор или трифторметил, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000155] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^7 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксис C_{1-3}

алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена.

[000156] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^7 представляет собой циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и где гетероциклил дополнительно необязательно замещен оксо, и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена.

[000157] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^7 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил.

[000158] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^7 представляет собой $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил, где $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил.

[000159] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^7 представляет собой галогеналкил; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; и R^9 представляет собой галогеналкил.

[000160] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000161] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{11} , и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^9 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{11} являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^9 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора, и остальные переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000162] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероцикл, циклоалкил или гетероцикл, где галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероцикл, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил,

галогенC₁₋₃алкоксиC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, галогенC₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000163] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R⁸ представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R⁹ представляет собой галогеналкил, -R_u-гетероциклил или гетероциклил, где галогеналкил, -R_u-гетероциклил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; и R¹¹ является таким, как описано для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000164] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2a} представляет собой -OR⁷; R⁷ представляет собой галогеналкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил, где галогеналкил, -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹; и R¹¹ является таким, как описано для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000165] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2b} представляет собой водород или метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2b} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) или (V), где R^{2b} представляет собой водород, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa) и (V) соответственно.

[000166] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI) или (X), где m равняется 0, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IV), (IVa), (VI) или (X), где m равняется 0, n равняется 0 или 1, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формулы (I), (II), (IV), (VI) и (X) соответственно.

[000167] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋

3алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил, и другие переменные являются такими, как описано в данном документе для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, C₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил, и другие переменные являются такими, как описано в данном документе для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил, и другие переменные являются такими, как описано в данном документе для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкоксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси, и другие переменные являются такими, как описано в данном документе для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил или гидроксил.

[000168] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил, и другие переменные являются такими, как описано в данном документе для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген или циано.

[000169] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, хлор, бром, циано, -CHF₂ или -CF₃, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления каждый R¹¹ независимо представляет собой Cl или циано.

[000170] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где азот в индоле защищен защитной группой, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II),

(III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где азот в индоле защищен Вос или п-толуолсульфонамидом, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000171] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где k равняется 0, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где k равняется 0, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000172] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R^3 представляет собой галоген, метил или $-CF_3$, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R^3 представляет собой метил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000173] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В еще одних определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, метил или $-CF_3$. В еще одних определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В еще одних определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой водород.

[000174] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил или C_{1-3} алкокси; и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор, бром, метил, циклопропил или метокси.

(VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (V), (VI), (VIa), (VIb), (IVc), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R¹ представляет собой водород или фтор; X представляет собой CH; R⁴ представляет собой водород, фтор или хлор; R⁵ представляет собой метокси; R⁶ представляет собой метил, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (V), (VI), (VIa), (VIb), (IVc), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000177] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R¹ представляет собой водород; X представляет собой CH, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000178] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (V), (VI), (VIa), (VIb), (IVc), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X), где R¹ представляет собой водород; X представляет собой CH, и другие переменные являются такими, как описано в другом месте данного документа для формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (V), (VI), (VIa), (VIb), (IVc), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) и (X) соответственно.

[000179] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие любое из соединений, описанных в данном документе (например, соединение формулы (I), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (IVl), (IVm), (V), (VI), (VIa), (VIb), (IVc), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) или (X)), или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[000180] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из

4-((2*S*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 1)

4-((2*R*,4*R*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*R*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-4-((циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-((циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-

(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 27)

4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-

(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-

(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-

(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-

(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 28)

4-((2*R*,4*R*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 29)

4-((2*S*,4*R*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-

ил)бензойной кислоты;

4-((3*R*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты; (пример 30)

4-((3*S*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты (или пример 30)

4-((3*S*,5*R*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты;

4-((3*R*,5*R*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты;

4-(1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-

5-ил)бензойной кислоты;

(±)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-

ил)бензойной кислоты; (пример 31)

(*S*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-

ил)бензойной кислоты; (пример 32)

(*R*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-((5*S*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 33)

4-((5*R*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 33)

4-((5*R*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-((5*S*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-((5*S*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 34)

4-((5*R*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 34)

4-((5*R*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-((5*S*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-(5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 35 или 36)

4-(5*S*,7*S*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 36 или 35)

4-(5*S*,7*R*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-(5*R*,7*R*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

4-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

(±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 37)

4-((2*S*,4*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 38)

4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензойной кислоты; (пример 39)

(*S*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты; (пример 40)

(*S*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты;

4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 41)

4-((2*R*,4*R*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*R*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 42)

- 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*R*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 43)
- 4-((2*S*,4*S*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 44)
- 4-((2*R*,4*R*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 45)
- (*R*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 46 или 47)
- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 47 или 46)
- 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

- 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 48 или 49)
- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 49 или 48)
- 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты; (пример 50)
- (*R*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты;
- 4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты;
- (*S*)-4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 51)
- (*R*)-4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты;
- 4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты;
- (*S*)-4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 53)
- (*R*)-4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 54)
- (*R*)-4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 52 или 55)

- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 55 или 52)
- 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 56 или 57)
- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 57 или 56)
- 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- (*S*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 58)
- (*R*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 59 или 60)
- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 60 или 59)
- 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 61)
- 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 62 или 63)
- 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 62 или 63)

4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-(2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 64)

4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 64)

4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 65)

(*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 66)

(*S*)-4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 67)

(*S*)-4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

(*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 68)

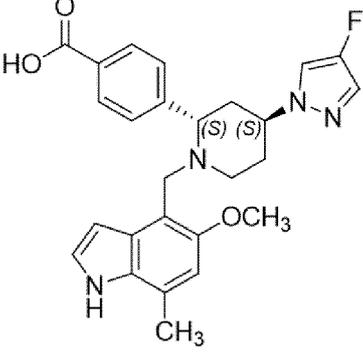
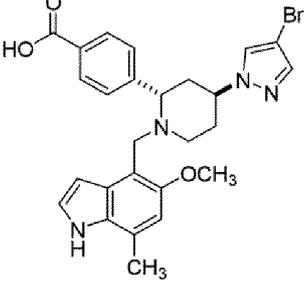
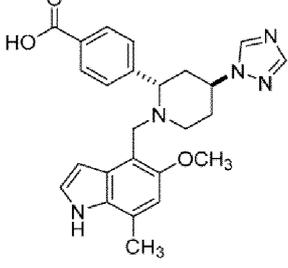
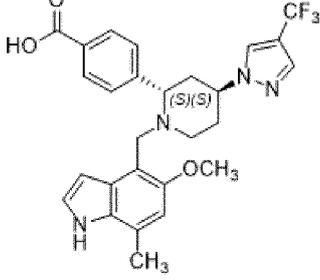
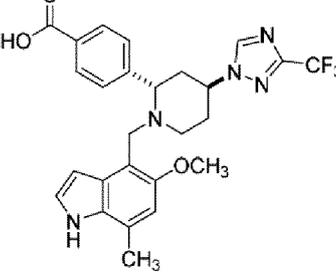
(*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

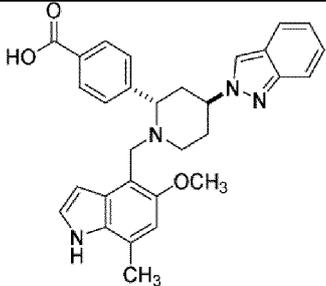
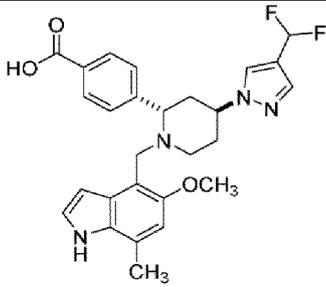
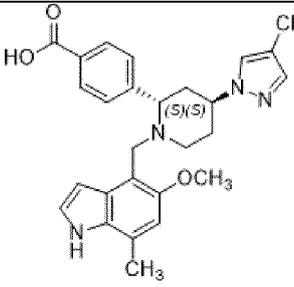
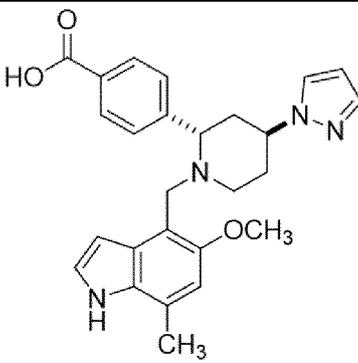
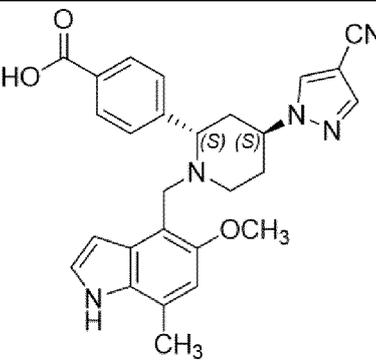
4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

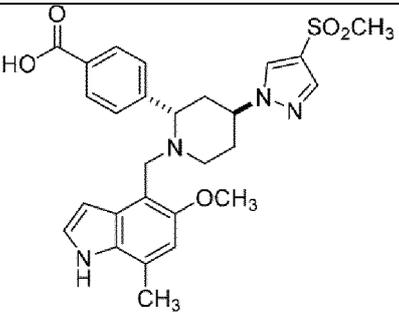
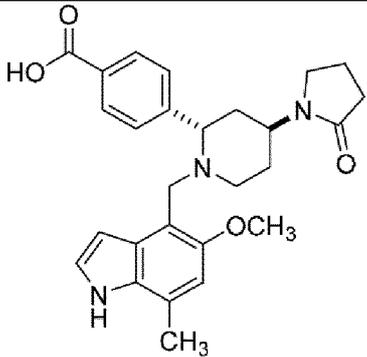
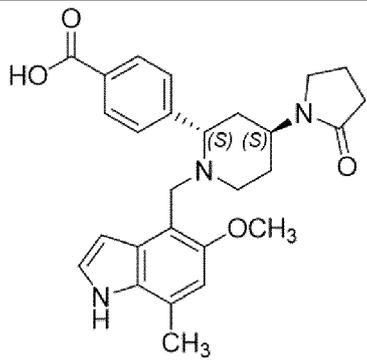
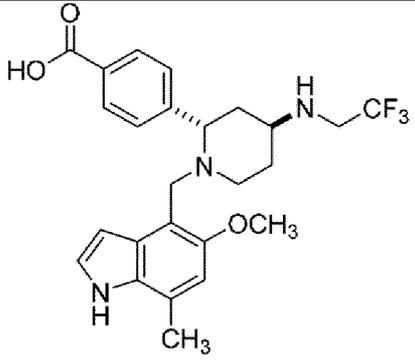
- 4-((2*R*,4*S*)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 78)
- 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 79)
- 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 80)
- 4-((2*R*,4*R*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 82)
- 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

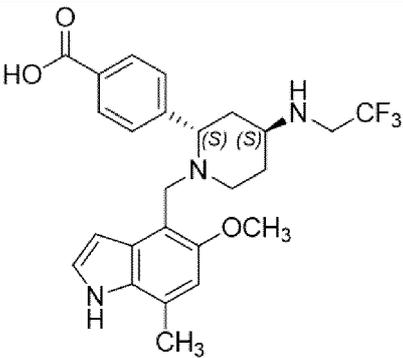
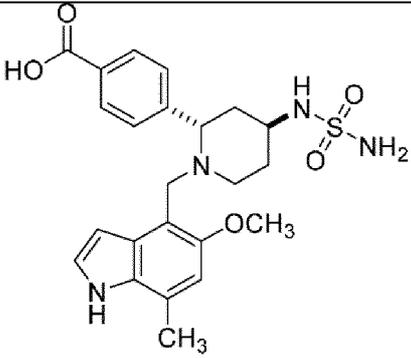
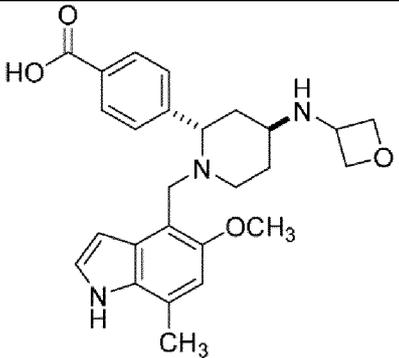
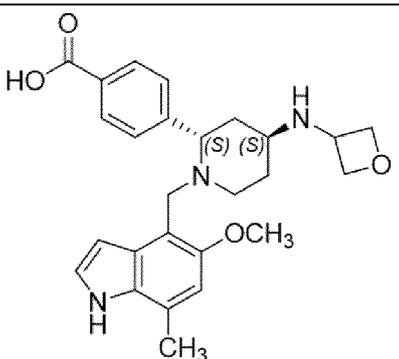
- 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-4-(2,2-дифторэтоксид)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 83)
- 4-((2*R*,4*R*)-4-(2,2-дифторэтоксид)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-4-(2,2-дифторэтоксид)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-4-(2,2-дифторэтоксид)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-(2,2-дифторэтоксид)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 84)
- 4-((2*R*,4*R*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-(4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 85)
- 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты и
- 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты.

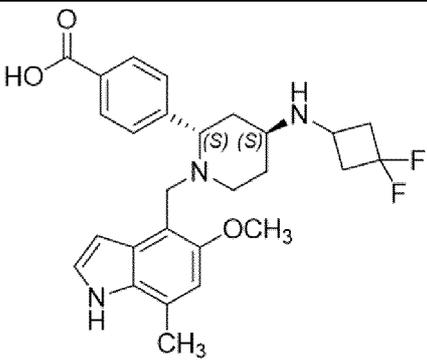
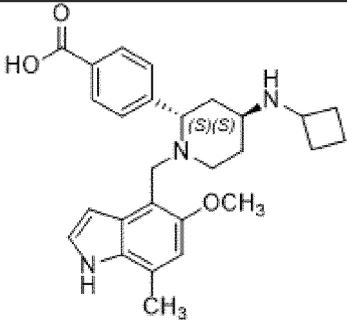
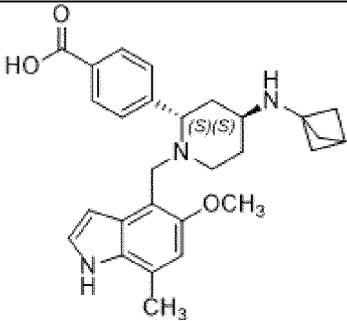
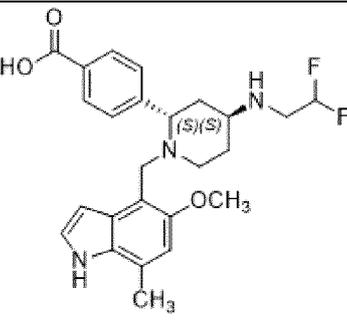
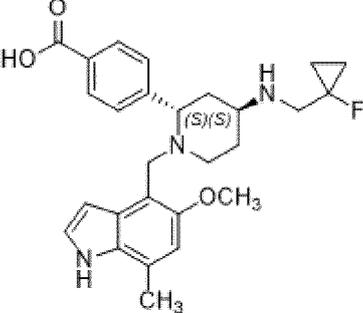
[000181] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице А ниже и их фармацевтически приемлемых солей:

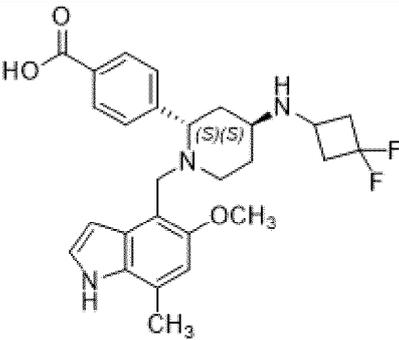
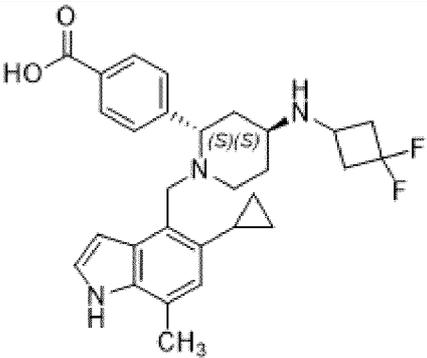
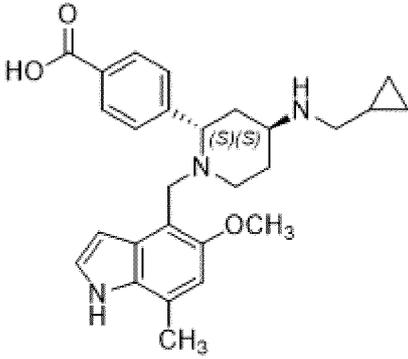
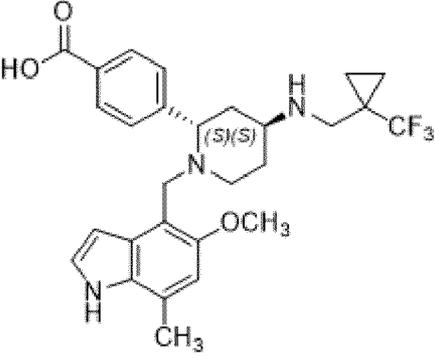
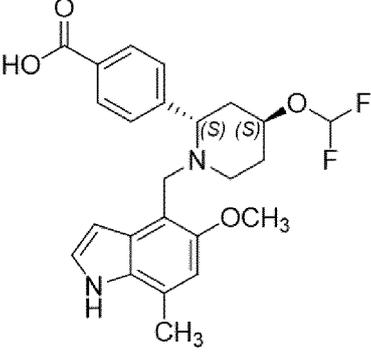
Пример	Структура
1	 <p>Chemical structure 1: A piperidine ring with a (S,S) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group (dashed bond), and the adjacent carbon is bonded to a 5-fluorimidazole ring (wedged bond). The nitrogen of the piperidine is bonded to a 2-(2-methoxy-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl group.</p>
2	 <p>Chemical structure 2: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group (dashed bond), and the adjacent carbon is bonded to a 5-bromimidazole ring (wedged bond). The nitrogen of the piperidine is bonded to a 2-(2-methoxy-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>
3	 <p>Chemical structure 3: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group (dashed bond), and the adjacent carbon is bonded to an imidazole ring (wedged bond). The nitrogen of the piperidine is bonded to a 2-(2-methoxy-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>
4	 <p>Chemical structure 4: A piperidine ring with a (S,S) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group (dashed bond), and the adjacent carbon is bonded to a 5-(trifluoromethyl)imidazole ring (wedged bond). The nitrogen of the piperidine is bonded to a 2-(2-methoxy-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl group.</p>
5	 <p>Chemical structure 5: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group (dashed bond), and the adjacent carbon is bonded to a 2-(trifluoromethyl)imidazole ring (wedged bond). The nitrogen of the piperidine is bonded to a 2-(2-methoxy-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>

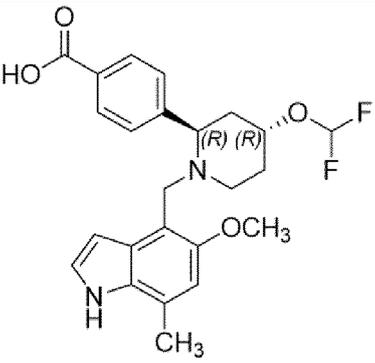
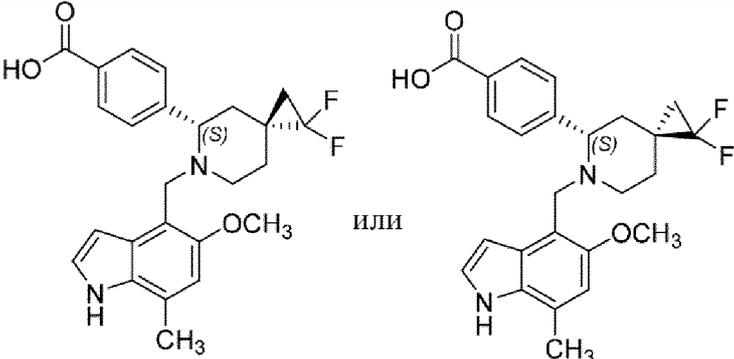
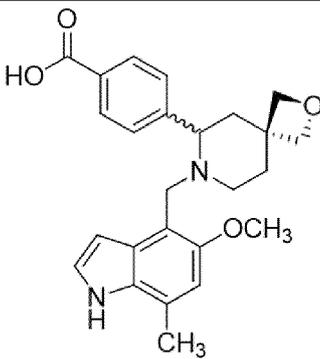
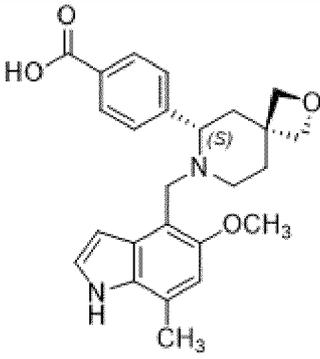
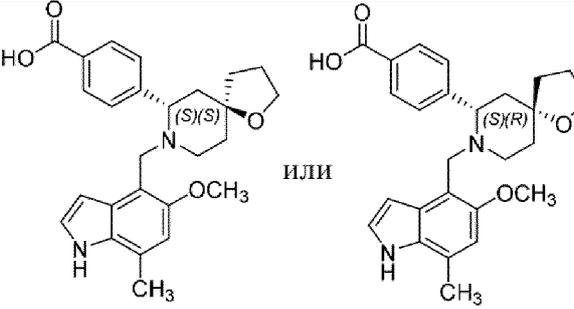
6	 <p>(+/-)-транс</p>
7	 <p>(+/-)-транс</p>
8	 <p>(5<i>S</i>5)</p>
9	
10	 <p>(<i>S</i>) (<i>S</i>)</p>

11	 <p>(+/-)-транс</p>
12	 <p>(+/-)-транс</p>
13	 <p>(S) (S)</p>
14	 <p>(+/-)-транс</p>

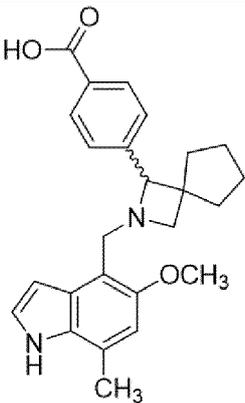
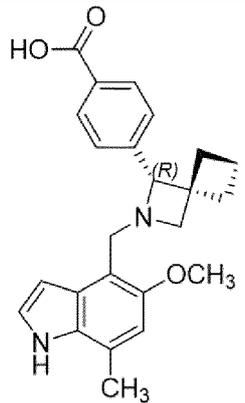
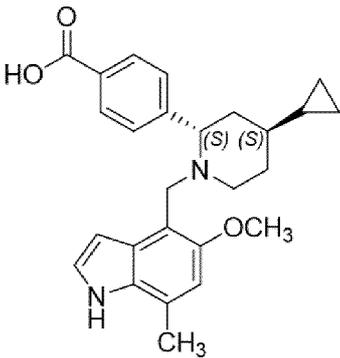
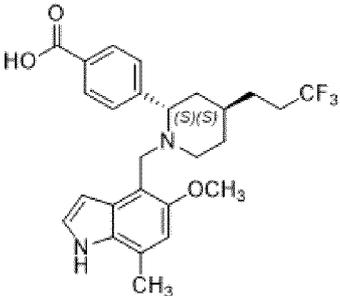
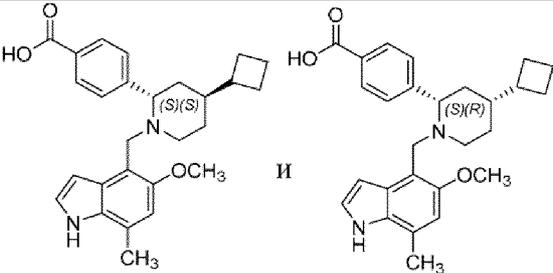
15	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C)C4CN(C1)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem>
16	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C)C4NS(=O)(=O)N</chem> (+/-)-транс
17	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C)C4CN(C1)C5OCOC5</chem> (+/-)-транс
18	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C)C4CN(C1)C5OCOC5</chem>

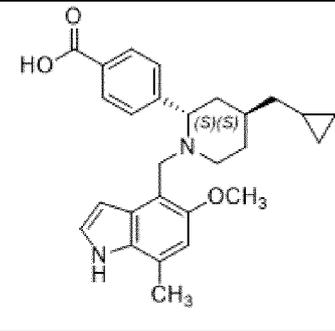
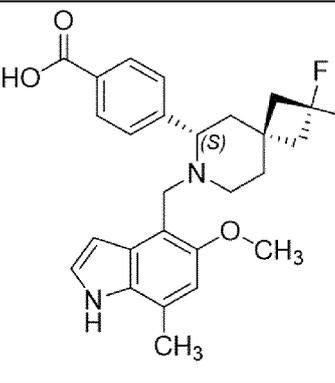
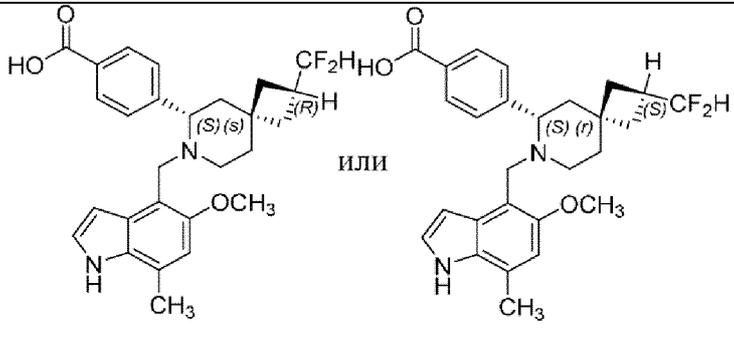
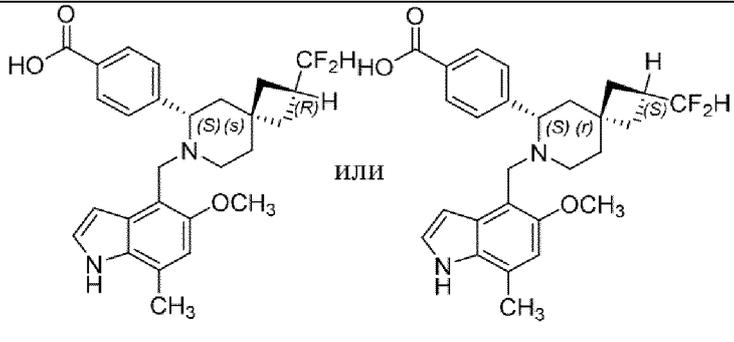
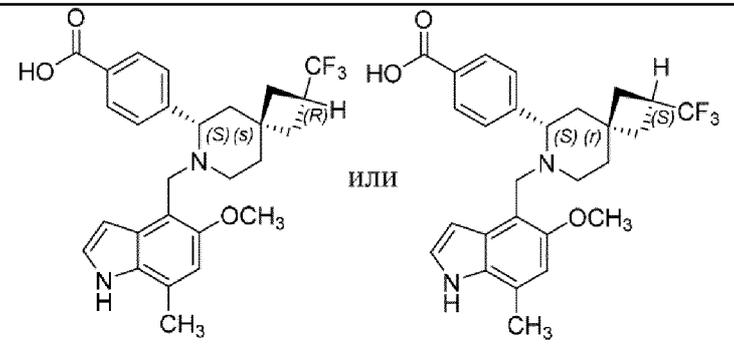
19	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)C(=O)OCC3CC(F)(F)N3</chem>
20	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)C(=O)OCC2CCCN2</chem>
21	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)C(=O)OCC2C1CCN2C3C4CC1C4</chem>
22	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)C(=O)OCCFC(F)N</chem>
23	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)C(=O)OCC1CC(F)N1</chem>

24	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1=CC=C(C=C1)CN(C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)N3CC(F)(F)C3</chem>
25	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1=CC=C(C=C1)CN(C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)N3CC(F)(F)C3</chem>
26	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1=CC=C(C=C1)CN(C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)N3CC4CC4</chem>
27	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1=CC=C(C=C1)CN(C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)N3CC4(C(F)(F)F)CC4</chem>
28	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1=CC=C(C=C1)CN(C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)OC3CC(F)F3</chem>

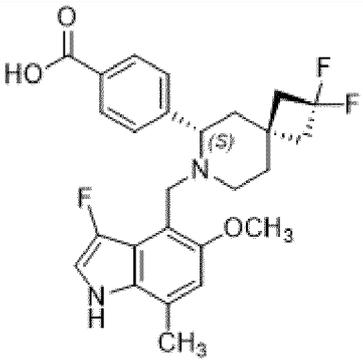
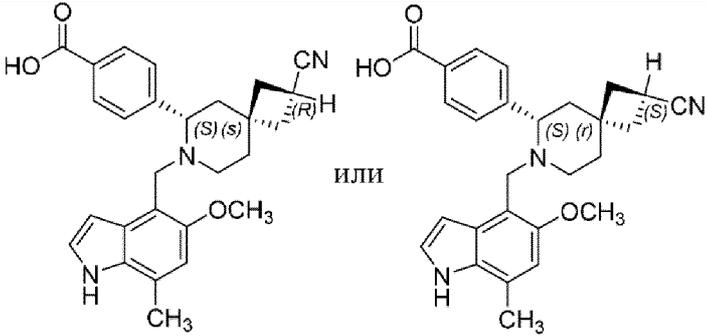
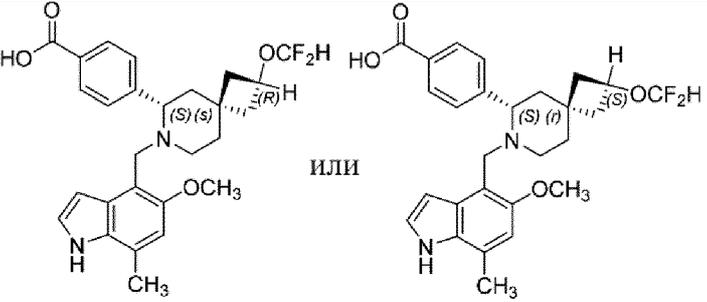
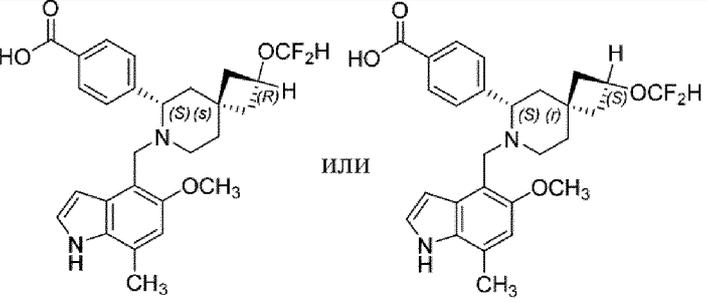
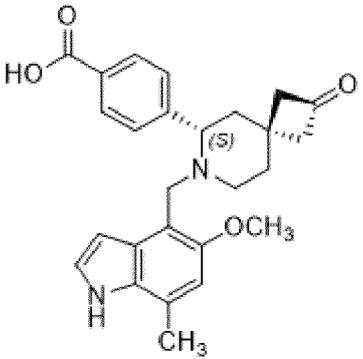
29	
30	
31	
32	
33	

34	<p>ИЛИ</p>
35	<p>ИЛИ</p>
36	<p>ИЛИ</p>
37	
38	

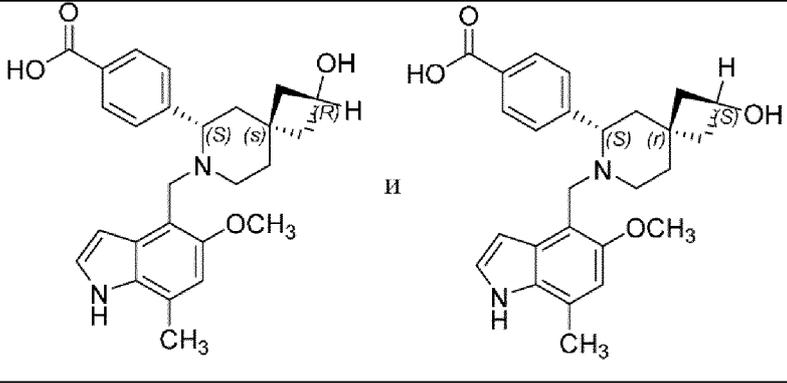
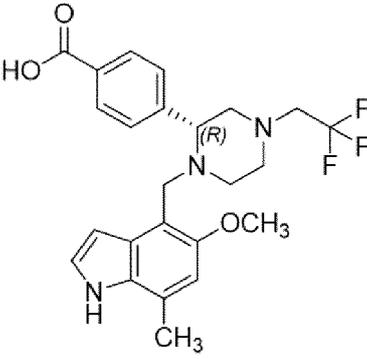
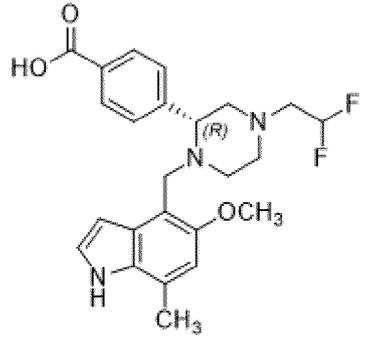
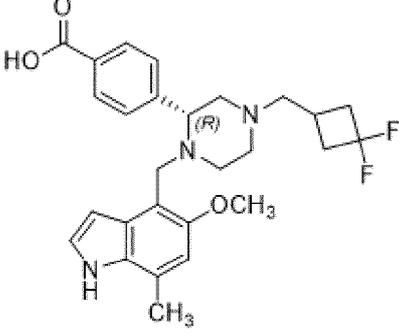
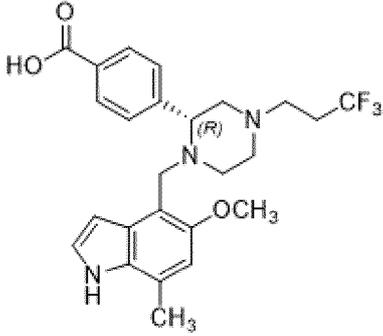
39	
40	
41	
42	
43	 <p style="text-align: center;">смесь диастереомеров</p>

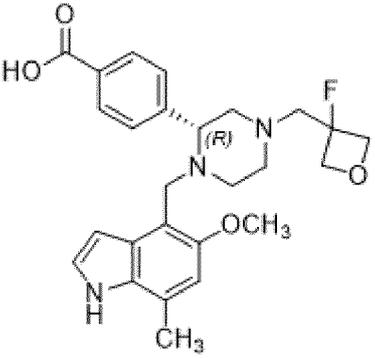
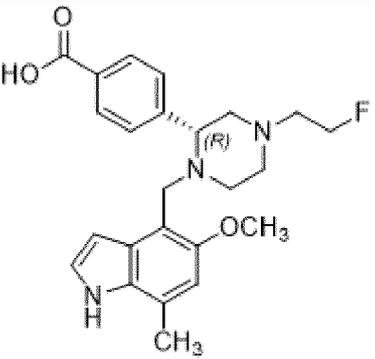
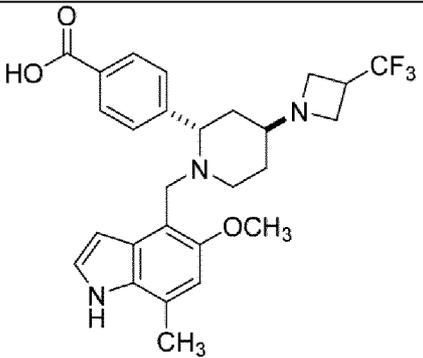
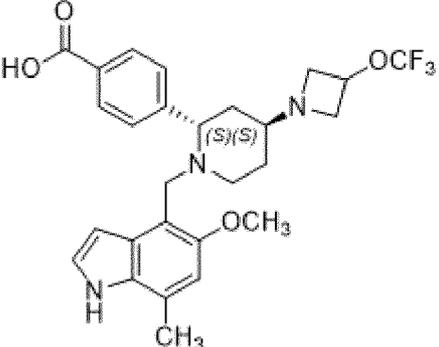
44	
45	
46	
47	
48	

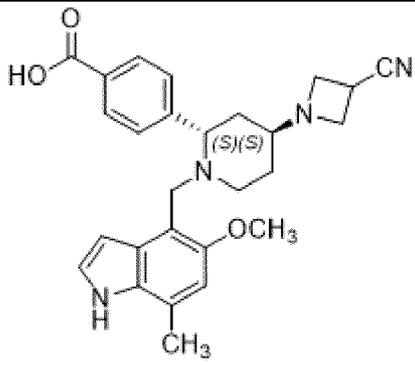
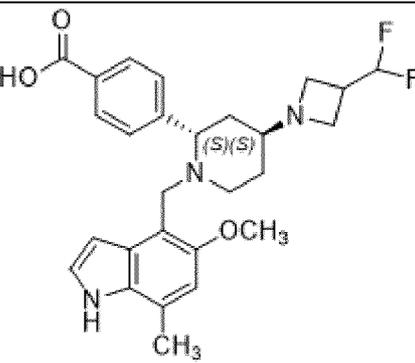
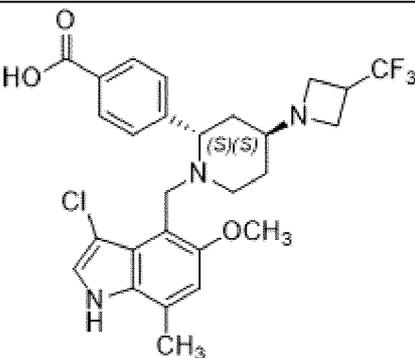
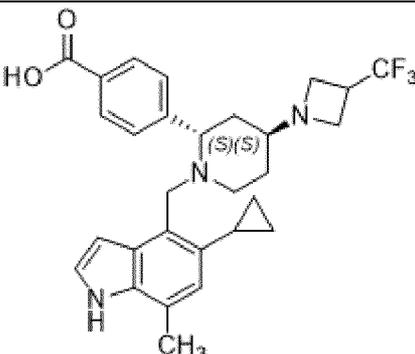
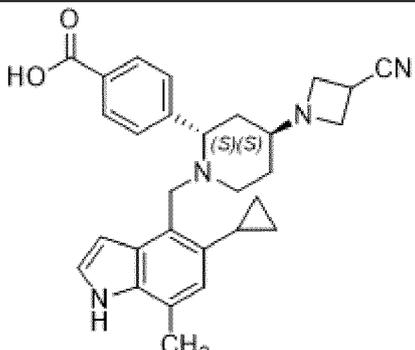
49	<p>или</p>
50	
51	
52	<p>или</p>
53	

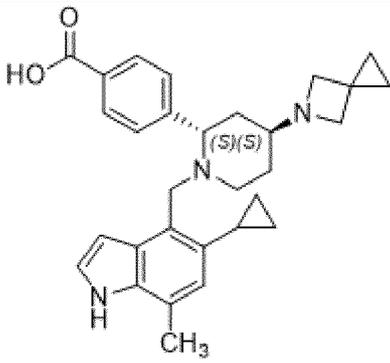
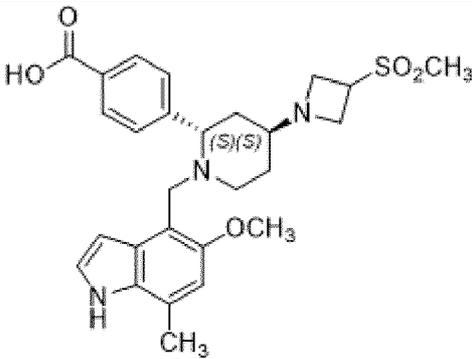
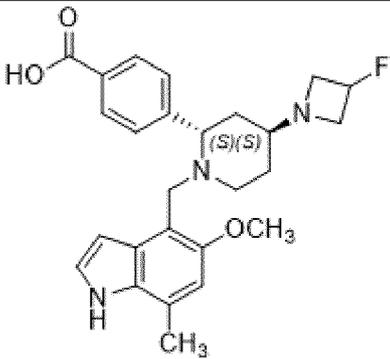
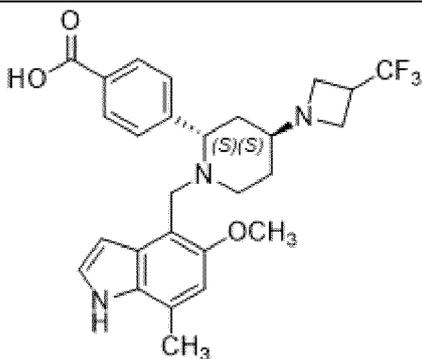
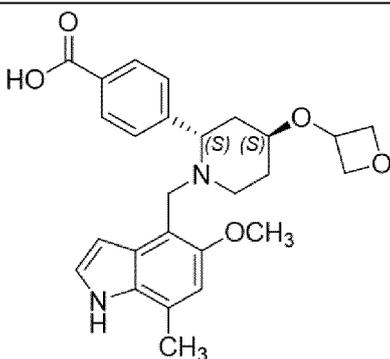
54	
55	
56	
57	
58	

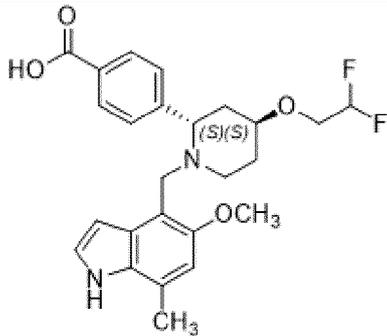
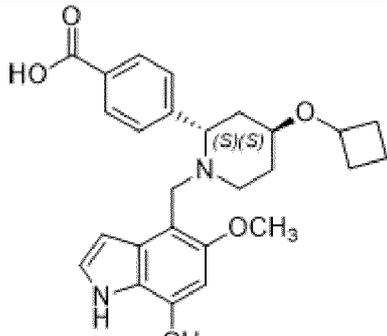
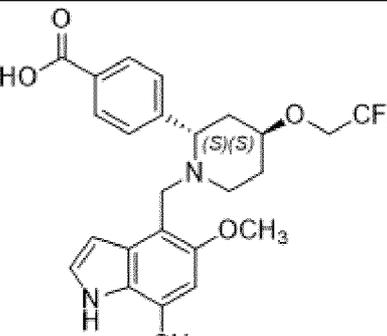
59	<p>или</p>
60	<p>или</p>
61	<p>и</p>
62	<p>или</p>
63	<p>или</p>

64	 <p>Chemical structures 64a and 64b are enantiomers of a piperazine derivative. Structure 64a is the (S,S) enantiomer, and structure 64b is the (R,R) enantiomer. Both structures feature a piperazine ring with a 4-(4-carboxyphenyl) group at the 1-position and a 2-(2-methyl-3-methoxy-1H-indol-5-ylmethyl) group at the 4-position. The stereochemistry at the 2-position is indicated as (S) in 64a and (R) in 64b.</p>
65	 <p>Chemical structure 65 is a piperazine derivative with a 4-(4-carboxyphenyl) group at the 1-position and a 2-(2-methyl-3-methoxy-1H-indol-5-ylmethyl) group at the 4-position. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a 2,2,2-trifluoroethyl group. The stereochemistry at the 1-position is indicated as (R).</p>
66	 <p>Chemical structure 66 is a piperazine derivative with a 4-(4-carboxyphenyl) group at the 1-position and a 2-(2-methyl-3-methoxy-1H-indol-5-ylmethyl) group at the 4-position. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a 2,2-difluoroethyl group. The stereochemistry at the 1-position is indicated as (R).</p>
67	 <p>Chemical structure 67 is a piperazine derivative with a 4-(4-carboxyphenyl) group at the 1-position and a 2-(2-methyl-3-methoxy-1H-indol-5-ylmethyl) group at the 4-position. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a 2,2-difluorocyclopropylmethyl group. The stereochemistry at the 1-position is indicated as (R).</p>
68	 <p>Chemical structure 68 is a piperazine derivative with a 4-(4-carboxyphenyl) group at the 1-position and a 2-(2-methyl-3-methoxy-1H-indol-5-ylmethyl) group at the 4-position. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a 2-(trifluoromethyl)ethyl group. The stereochemistry at the 1-position is indicated as (R).</p>

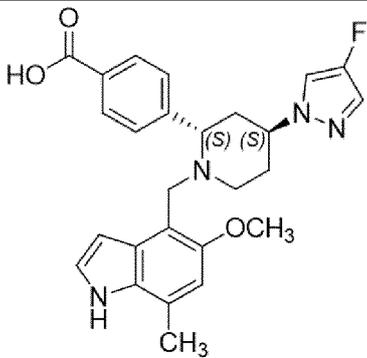
69	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)O.C1CCOC1F</chem>
70	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)O.FCC</chem>
71	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)O.CC(F)(F)F</chem> <p>(+/-)-транс</p>
72	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2COC1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)O.CC(F)(F)F(=O)OC</chem>

73	 <chem>Cc1c(CN)cc(CN2C=CN2)cc1CN3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>
74	 <chem>Cc1c(CN)cc(CN2C=CN2)cc1CN3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>
75	 <chem>Cc1c(CN)cc(CN2C=CN2)cc1CN3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>
76	 <chem>Cc1c(CN)cc(CN2C=CN2)cc1CN3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>
77	 <chem>Cc1c(CN)cc(CN2C=CN2)cc1CN3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>

78	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)CN(C3CC3)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem>
79	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)CN(C3CC3)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem> <chem>COC6=CC=C(C=C6)N7CCN(C7)S(=O)(=O)C</chem>
80	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)CN(C3CC3)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem> <chem>COC6=CC=C(C=C6)N7CCN(C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>
81	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)CN(C3CC3)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem> <chem>COC6=CC=C(C=C6)N7CCN(C7)C8=CC=C(C=C8)C(F)(F)F</chem>
82	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)CN(C3CC3)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)O</chem> <chem>COC6=CC=C(C=C6)N7CCN(C7)C8OCOC8</chem>

83	
84	
85	

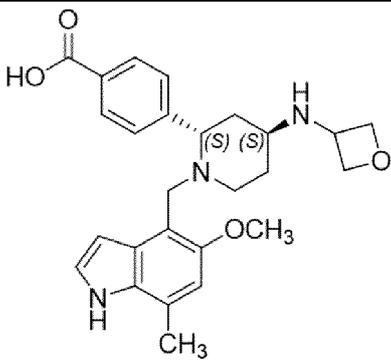
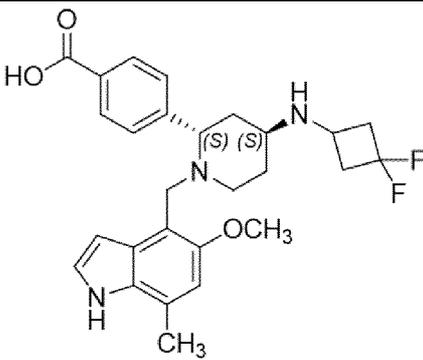
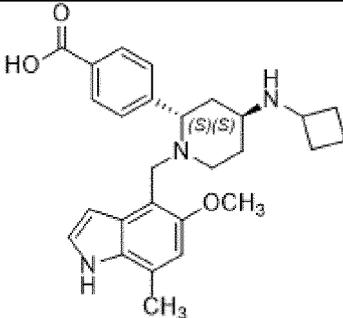
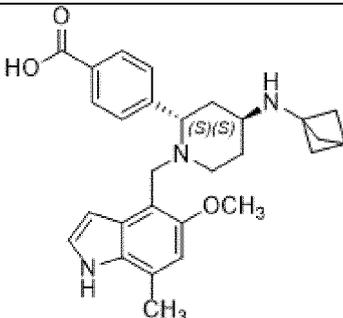
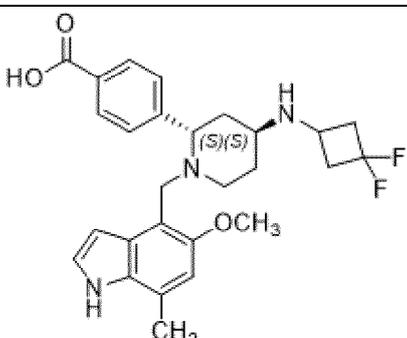
[000182] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице В ниже и их фармацевтически приемлемых солей:

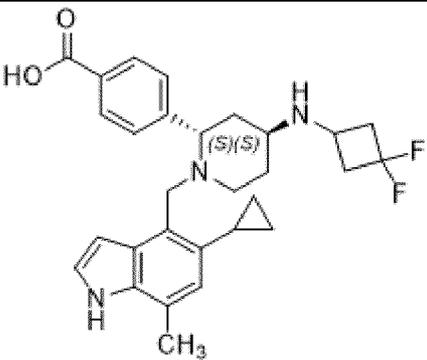
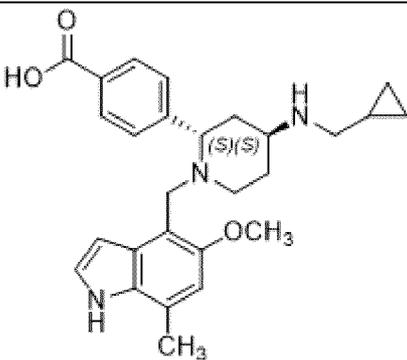
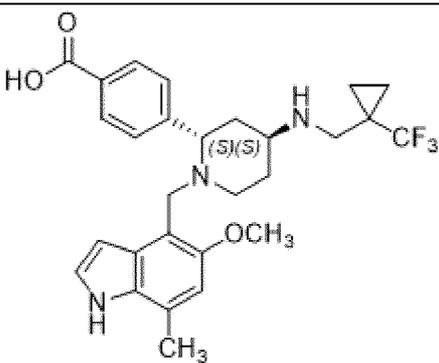
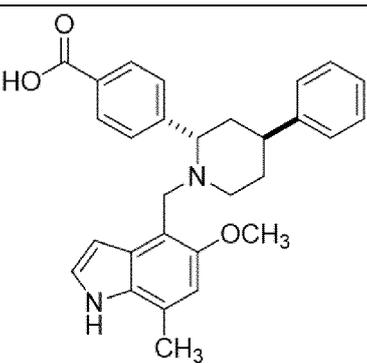
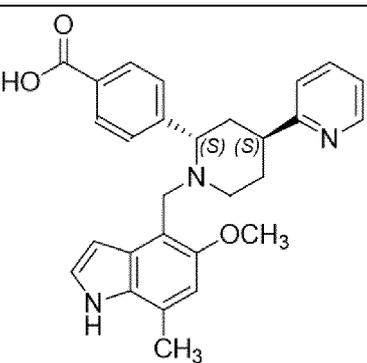
Пример	Структура
1	

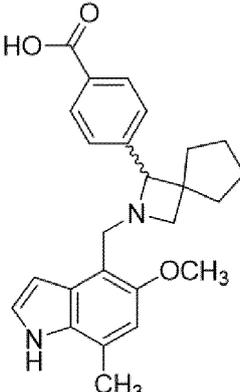
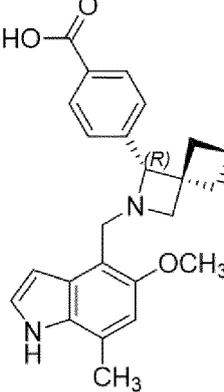
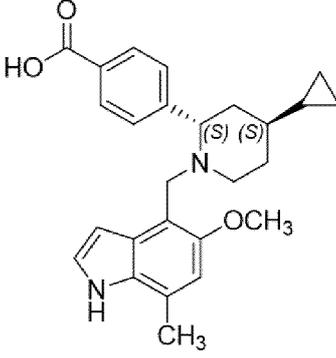
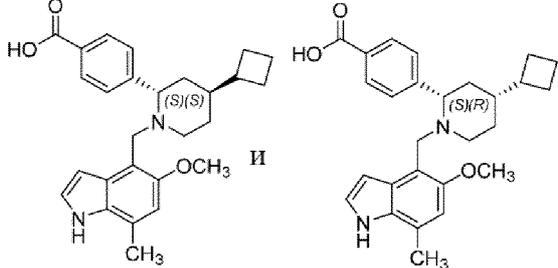
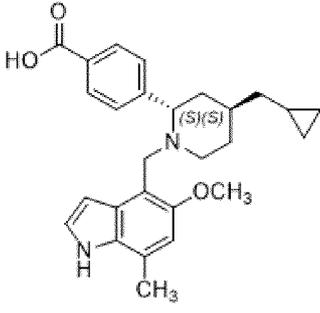
2	<p>(+/-)-транс</p>
3	<p>(+/-)-транс</p>
4	<p>(S)(S)</p>
5	<p>(+/-)-транс</p>
6	<p>(+/-)-транс</p>

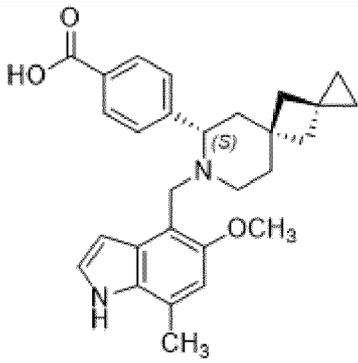
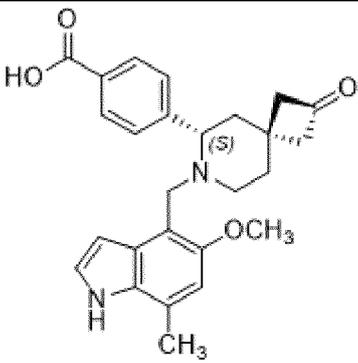
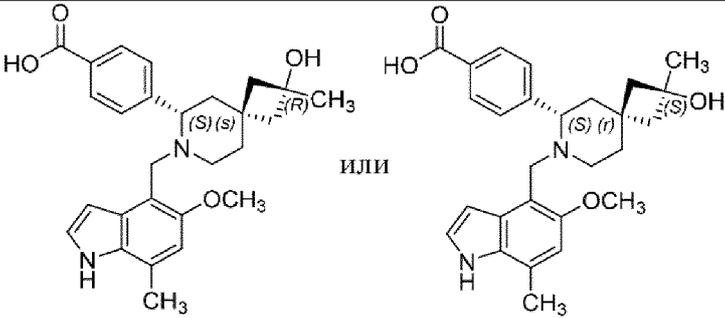
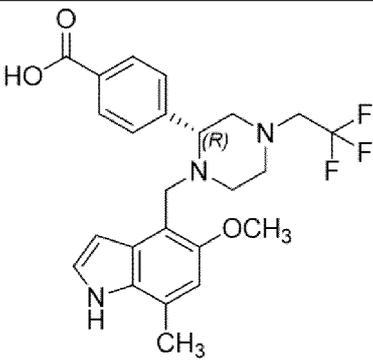
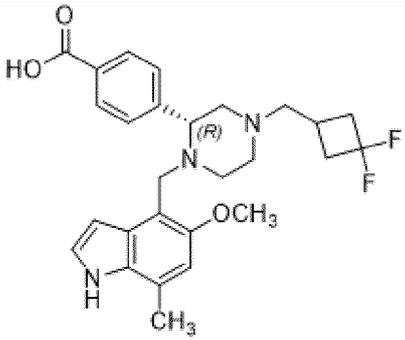
7	<p>(+/-)-транс</p>
8	<p>(S)/(S)</p>
9	
10	<p>(S) (S)</p>
11	<p>(+/-)-транс</p>

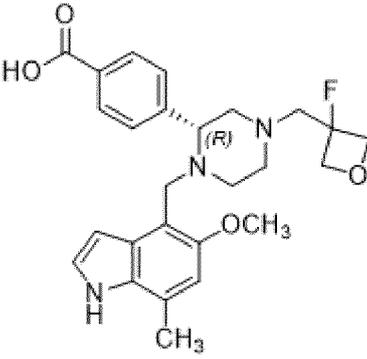
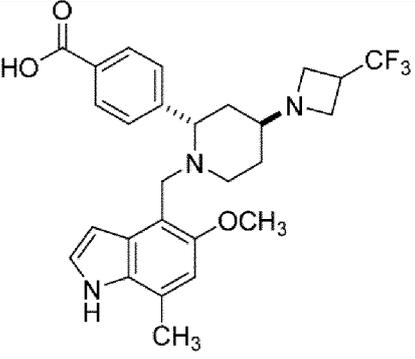
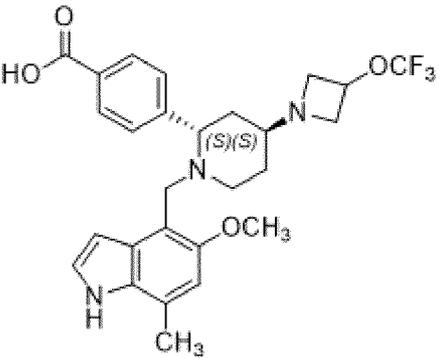
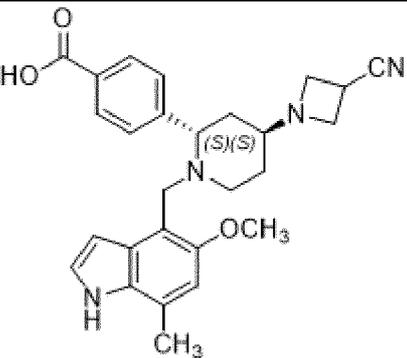
12	<p>(+/-)-транс</p>
13	<p>(+/-)-транс</p>
16	<p>(+/-)-транс</p>
17	<p>(+/-)-транс</p>

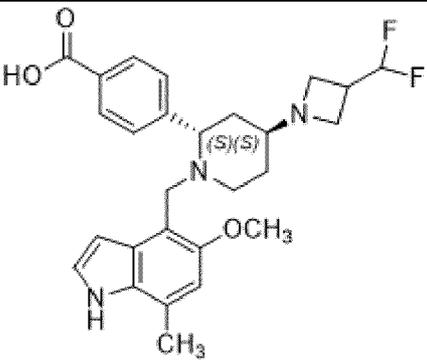
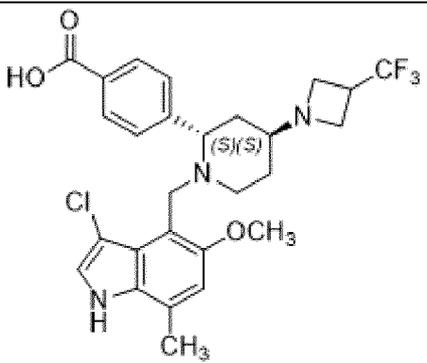
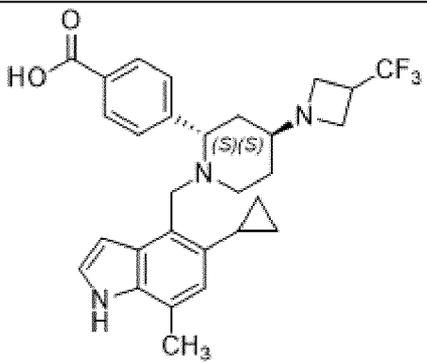
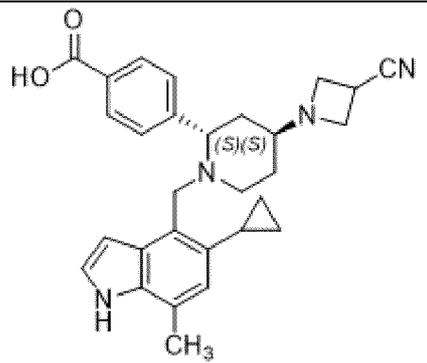
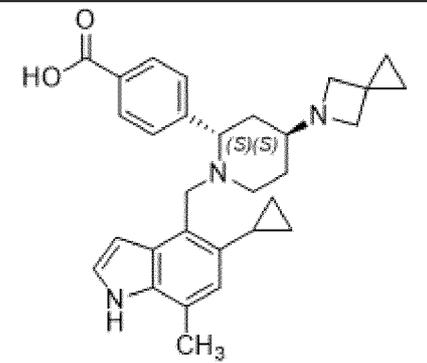
18	 <chem>Cc1cc(CN2C=CN2)c(OC)c1Cc3ccccc3C(=O)O[C@@H]4CCN4</chem>
19	 <chem>Cc1cc(CN2C=CN2)c(OC)c1Cc3ccccc3C(=O)O[C@@H]4CC(F)(F)N4</chem>
20	 <chem>Cc1cc(CN2C=CN2)c(OC)c1Cc3ccccc3C(=O)O[C@@H]4CCN4</chem>
21	 <chem>Cc1cc(CN2C=CN2)c(OC)c1Cc3ccccc3C(=O)O[C@@H]4C1CCN14</chem>
24	 <chem>Cc1cc(CN2C=CN2)c(OC)c1Cc3ccccc3C(=O)O[C@@H]4CC(F)(F)N4</chem>

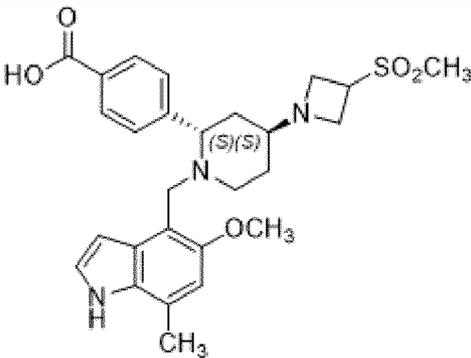
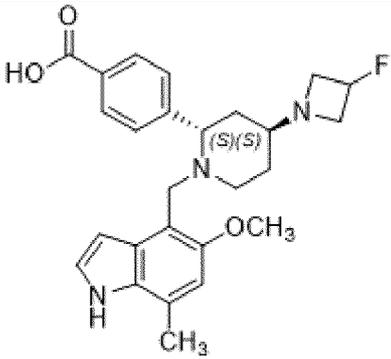
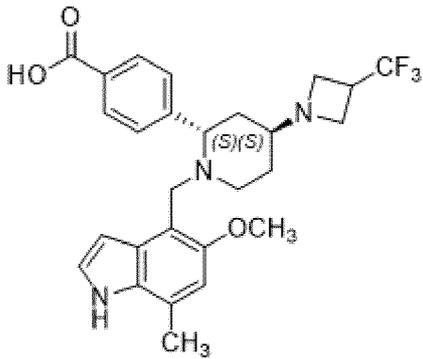
25	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)O[C@@H]4CCN(CC4)C5C(F)F5</chem>
26	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)O[C@@H]4CCN(CC4)CC5C6CC6</chem>
27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)O[C@@H]4CCN(CC4)CC5C6CC6C(F)(F)F</chem>
37	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)O[C@@H]4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
38	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)C3=CC(=CC=C3)C(=O)O[C@@H]4CCN(CC4)C5=CC=NC=C5</chem>

39	
40	
41	
43	 <p>смесь диастереомеров</p>
44	

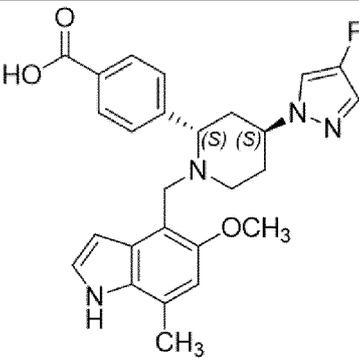
51	
58	
59	
65	
67	

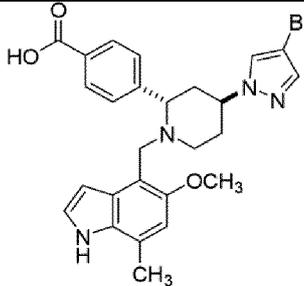
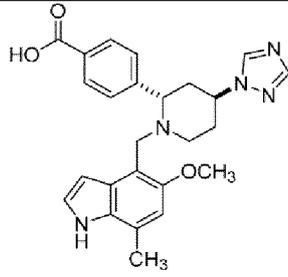
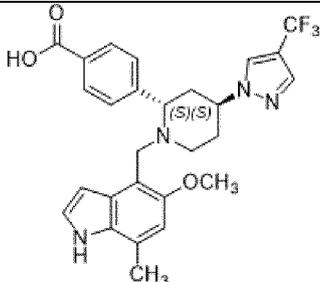
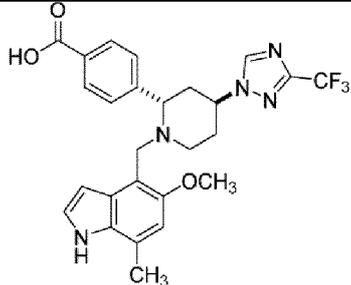
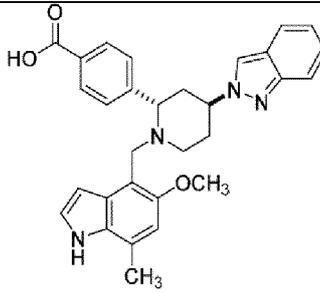
69	 <p>Chemical structure 69: A piperazine ring with a (R) configuration. One nitrogen is substituted with a 4-(4-carboxyphenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-fluoroethoxy)methyl group. The piperazine ring is attached via its nitrogen to a 2-methyl-5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl group.</p>
71	 <p>Chemical structure 71: A piperazine ring with a (+/-)-trans configuration. One nitrogen is substituted with a 4-(4-carboxyphenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-(trifluoromethyl)ethyl)ethyl group. The piperazine ring is attached via its nitrogen to a 2-methyl-5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>
72	 <p>Chemical structure 72: A piperazine ring with a (S/S) configuration. One nitrogen is substituted with a 4-(4-carboxyphenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-(trifluoroacetoxy)ethyl)ethyl group. The piperazine ring is attached via its nitrogen to a 2-methyl-5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl group.</p>
73	 <p>Chemical structure 73: A piperazine ring with a (S/S) configuration. One nitrogen is substituted with a 4-(4-carboxyphenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-cyanoethyl)ethyl group. The piperazine ring is attached via its nitrogen to a 2-methyl-5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl group.</p>

74	 <chem>COc1cc(C)c2c(c1)c[nH]2CNC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)OCC5CC(F)F5</chem>
75	 <chem>COc1cc(C)c2c(c1)c[nH]2CNC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)OCC5CC(C(F)(F)F)C5</chem>
76	 <chem>COc1cc(C)c2c(c1)c[nH]2CNC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)OCC5CC(C(F)(F)F)C5</chem>
77	 <chem>COc1cc(C)c2c(c1)c[nH]2CNC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)OCC5CCN5C#N</chem>
78	 <chem>COc1cc(C)c2c(c1)c[nH]2CNC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)OCC5CC(C6CC6)CC5</chem>

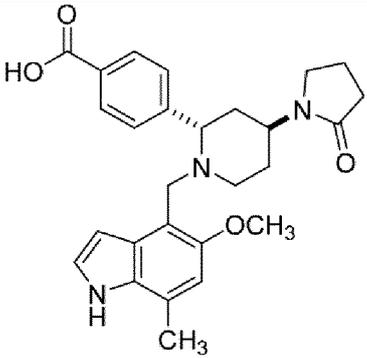
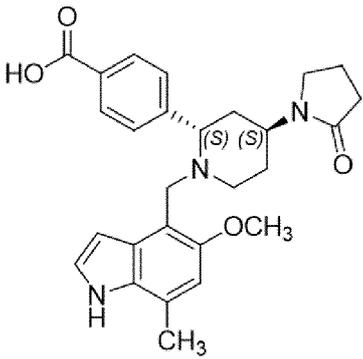
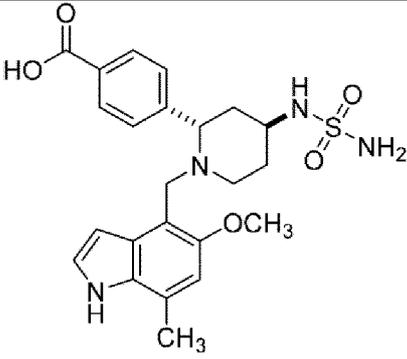
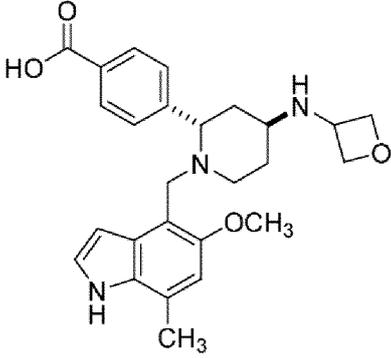
79	
80	
81	

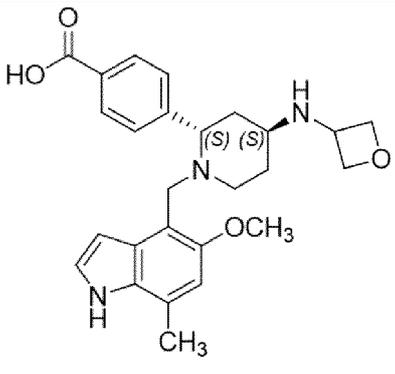
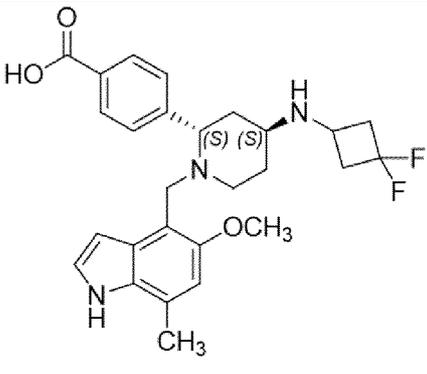
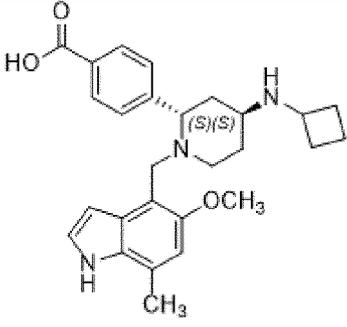
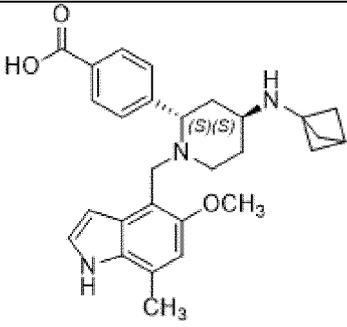
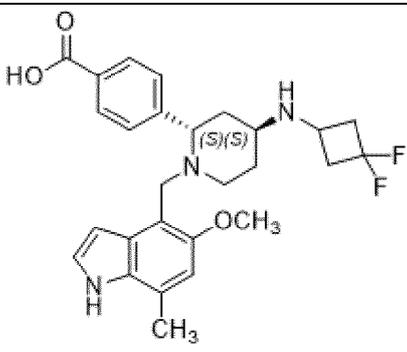
[000183] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице С ниже и их фармацевтически приемлемых солей:

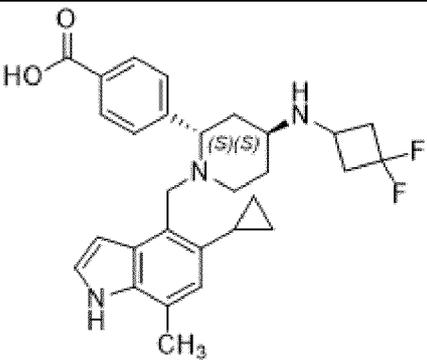
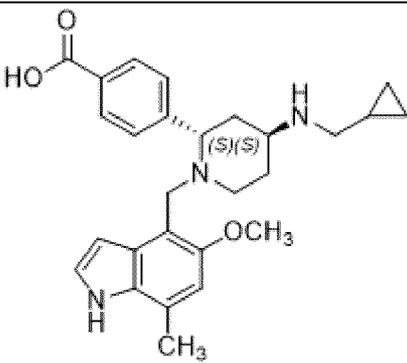
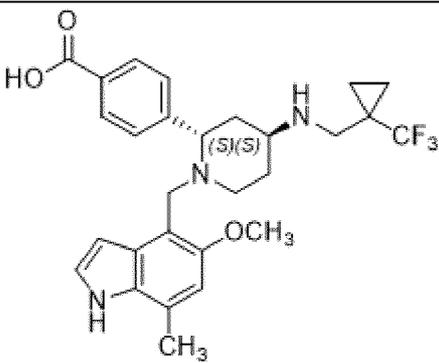
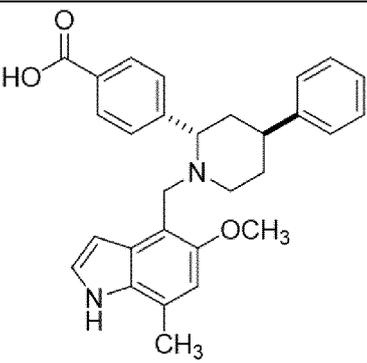
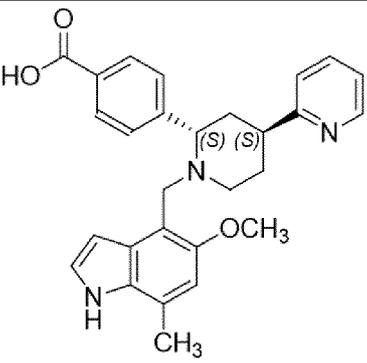
Пример	Структура
1	

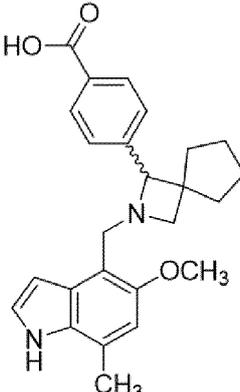
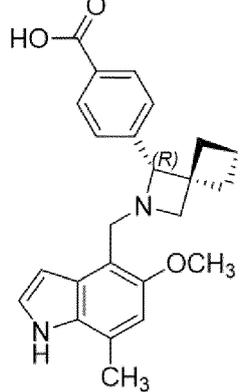
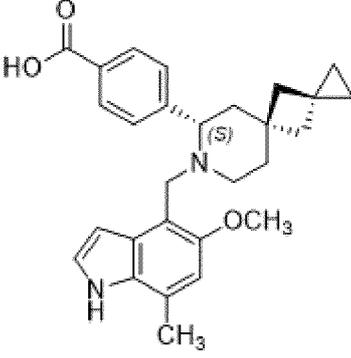
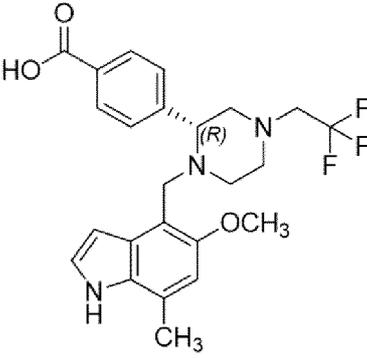
2	 <p>(+/-)-транс</p>
3	 <p>(+/-)-транс</p>
4	 <p>(S/S)</p>
5	 <p>(+/-)-транс</p>
6	 <p>(+/-)-транс</p>

7	<p>(+/-)-транс</p>
8	<p>(S)(S)</p>
9	
10	<p>(S)(S)</p>
11	<p>(+/-)-транс</p>

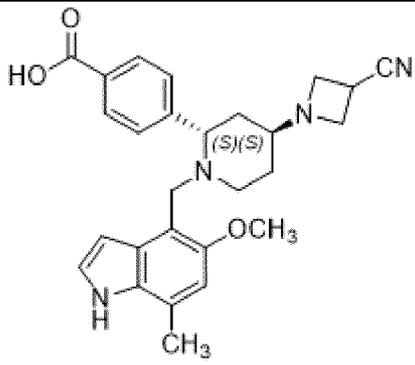
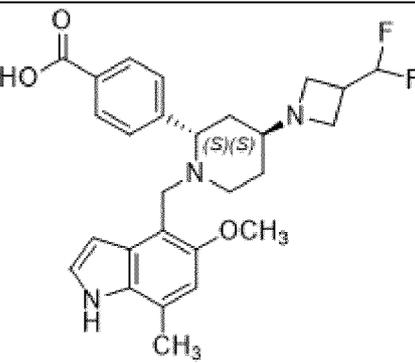
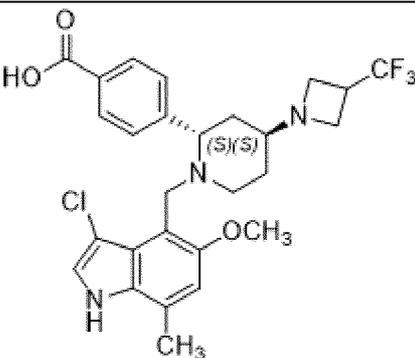
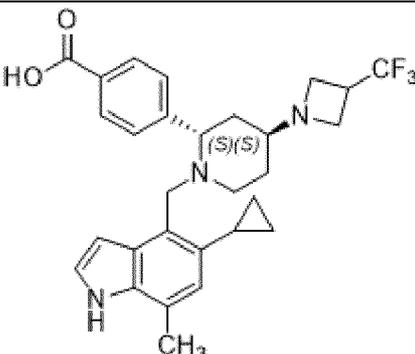
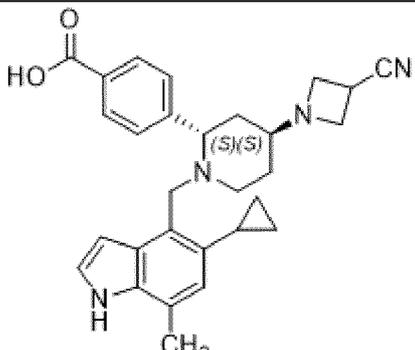
12	 <p>(+/-)-транс</p>
13	 <p>(+/-)-транс</p>
16	 <p>(+/-)-транс</p>
17	 <p>(+/-)-транс</p>

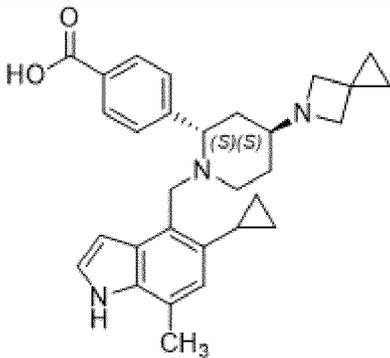
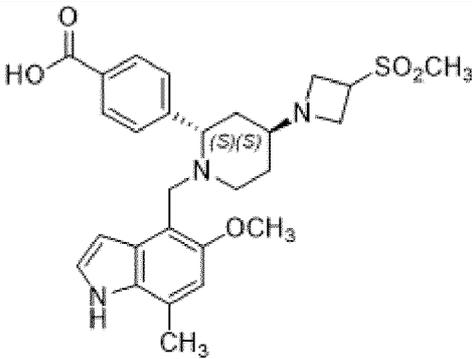
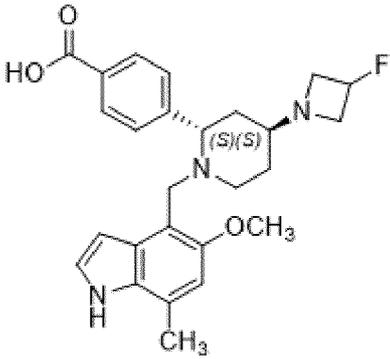
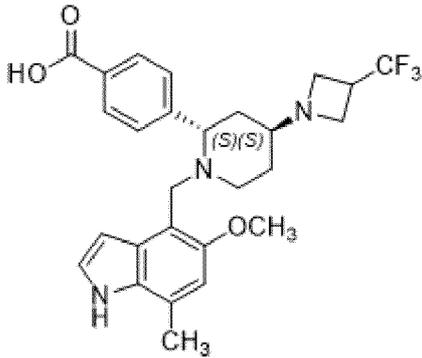
18	 <chem>Cc1cc(CN1Cc2cc(C)c3c2[nH]3)C(=O)O</chem>
19	 <chem>Cc1cc(CN1Cc2cc(C)c3c2[nH]3)C(F)(F)O</chem>
20	 <chem>Cc1cc(CN1Cc2cc(C)c3c2[nH]3)C4CCC4</chem>
21	 <chem>Cc1cc(CN1Cc2cc(C)c3c2[nH]3)C4C=CC4</chem>
24	 <chem>Cc1cc(CN1Cc2cc(C)c3c2[nH]3)C(F)(F)O</chem>

25	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O[C@@H]3CCN(CC3)C[C@@H]4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN6C)C4N[C@@H]7C(F)C(F)C7</chem>
26	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O[C@@H]3CCN(CC3)C[C@@H]4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN6C)C4N[C@@H]7CC8CC87</chem>
27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O[C@@H]3CCN(CC3)C[C@@H]4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN6C)C4N[C@@H]7CC8(C(F)(F)F)CC87</chem>
37	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O[C@@H]3CCN(CC3)C[C@@H]4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN6C)C4N[C@@H]7C8=CC=CC=C87</chem>
38	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O[C@@H]3CCN(CC3)C[C@@H]4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN6C)C4N[C@@H]7C8=CC=NC=C87</chem>

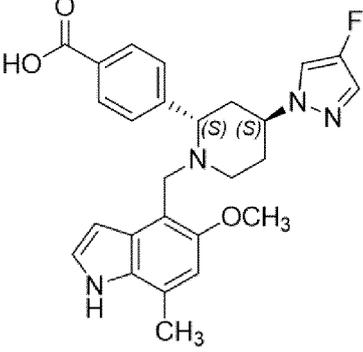
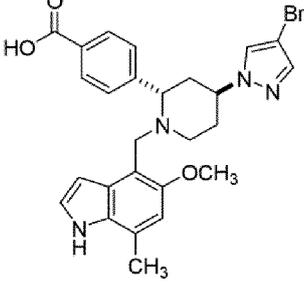
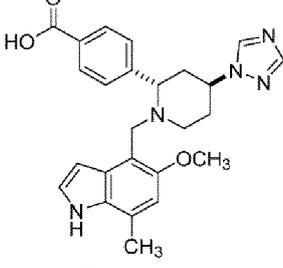
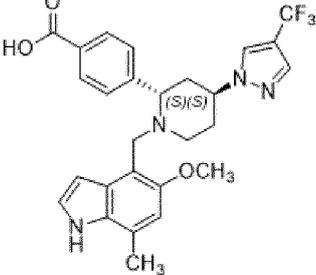
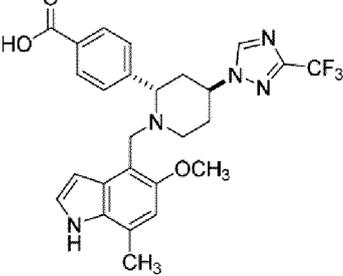
39	 <chem>Cc1c[nH]c2cc(OC)c(CN3CCCC3)c12C(=O)O</chem>
40	 <chem>Cc1c[nH]c2cc(OC)c(CN3CC3)c12C(=O)O</chem>
51	 <chem>Cc1c[nH]c2cc(OC)c(CN3CC(C3)Cc4ccc(C(=O)O)cc4)c12</chem>
65	 <chem>Cc1c[nH]c2cc(OC)c(CN3CC(C(F)(F)F)CC3)c12C(=O)O</chem>

67	 <chem>Cc1cc(Cc2nc3cc(C)cc3n2)nc(C)cc1C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
69	 <chem>Cc1cc(Cc2nc3cc(C)cc3n2)nc(C)cc1C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
71	 <chem>Cc1cc(Cc2nc3cc(C)cc3n2)nc(C)cc1C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem> (+/-)-транс
72	 <chem>Cc1cc(Cc2nc3cc(C)cc3n2)nc(C)cc1C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>

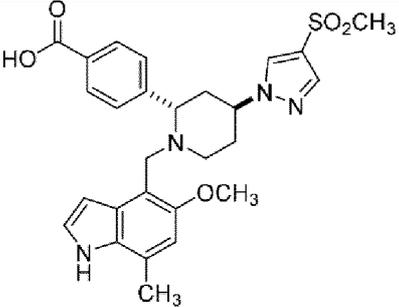
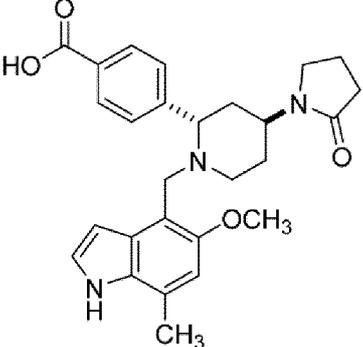
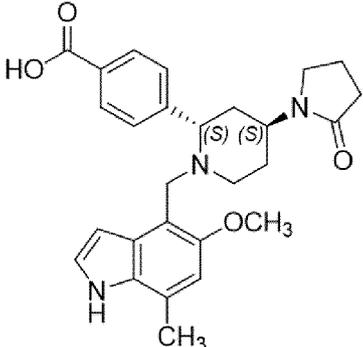
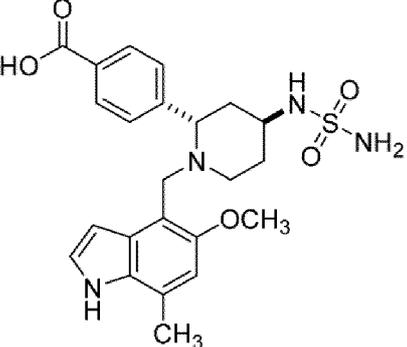
73	 <chem>Cc1c(CCN1)cc(CN2CC2)c3cc(C(=O)O)ccc3OC</chem>
74	 <chem>Cc1c(CCN1)cc(CN2CC2C(F)F)c3cc(C(=O)O)ccc3OC</chem>
75	 <chem>Cc1c(CCN1)cc(CN2CC2C(F)(F)F)c3cc(Cl)ccc3OC</chem>
76	 <chem>Cc1c(CCN1)cc(CN2CC2C(F)(F)F)c3cc(C(=O)O)ccc3OC</chem>
77	 <chem>Cc1c(CCN1)cc(CN2CC2C#N)c3cc(C(=O)O)ccc3OC</chem>

78	
79	
80	
81	

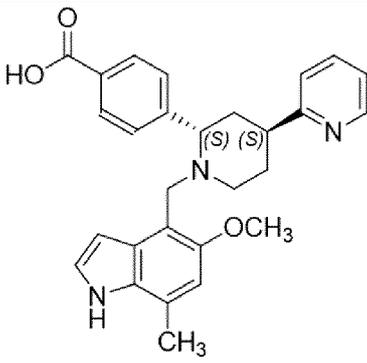
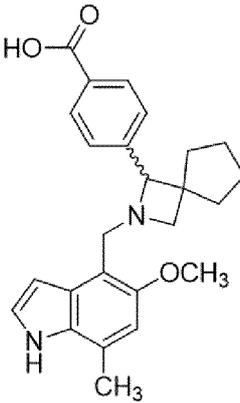
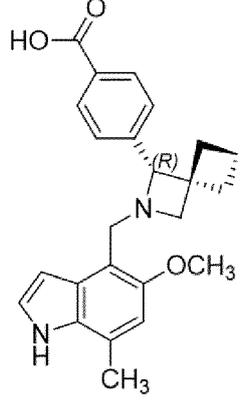
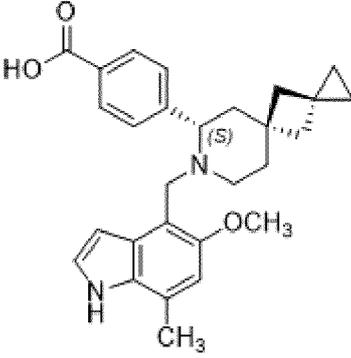
[000184] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице D ниже и их фармацевтически приемлемых солей:

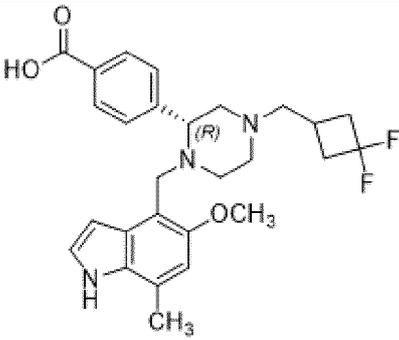
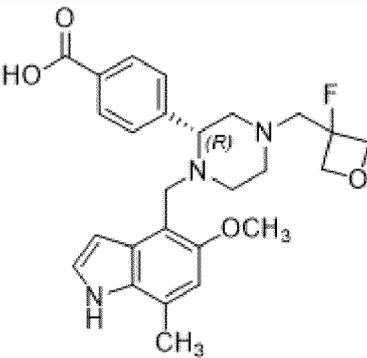
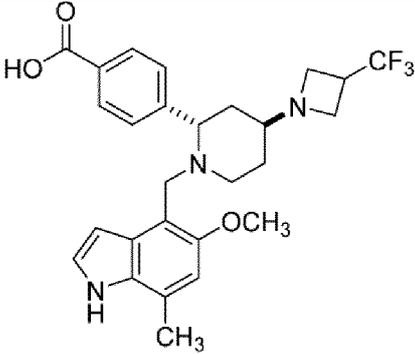
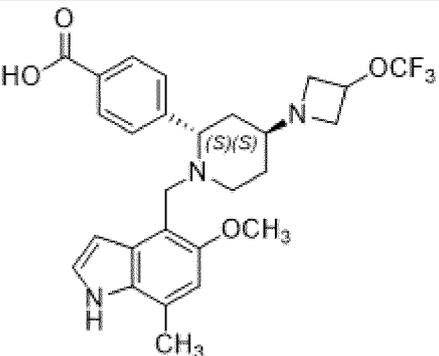
Пример	Структура
1	 <p>Chemical structure 1: A piperidine ring with a (S,S) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond). The nitrogen is bonded to a 2-(2-methoxy-3-methyl-1H-indol-5-yl)methyl group. The piperidine ring is also bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond) with a fluorine atom at the 2-position.</p>
2	 <p>Chemical structure 2: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond) with a bromine atom at the 2-position. The nitrogen is bonded to a 2-(2-methoxy-3-methyl-1H-indol-5-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>
3	 <p>Chemical structure 3: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond). The nitrogen is bonded to a 2-(2-methoxy-3-methyl-1H-indol-5-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>
4	 <p>Chemical structure 4: A piperidine ring with a (S,S) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond) with a trifluoromethyl group at the 2-position. The nitrogen is bonded to a 2-(2-methoxy-3-methyl-1H-indol-5-yl)methyl group.</p>
5	 <p>Chemical structure 5: A piperidine ring with a (+/-) configuration. One carbon is bonded to a 4-(4-carboxyphenyl) group (dashed bond) and a 1H-imidazole-5-yl group (wedged bond) with a trifluoromethyl group at the 2-position. The nitrogen is bonded to a 2-(2-methoxy-3-methyl-1H-indol-5-yl)methyl group.</p> <p>(+/-)-транс</p>

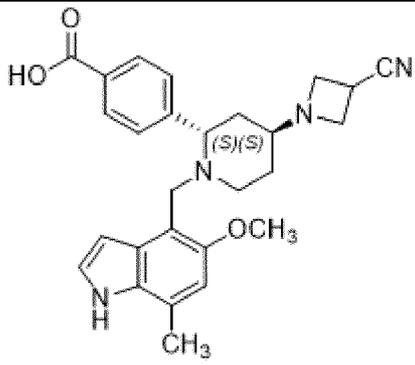
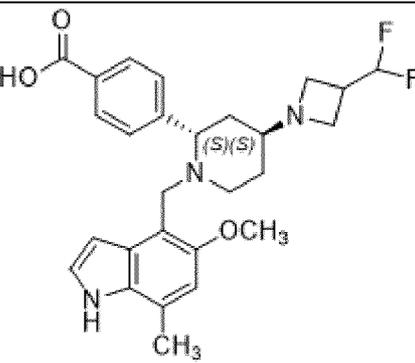
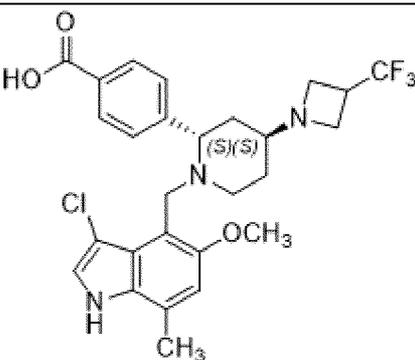
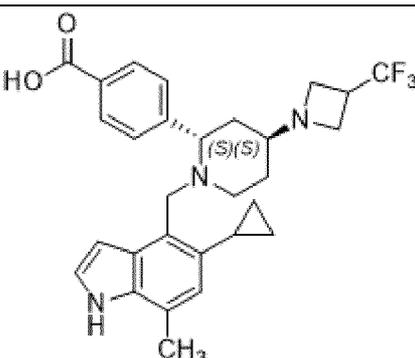
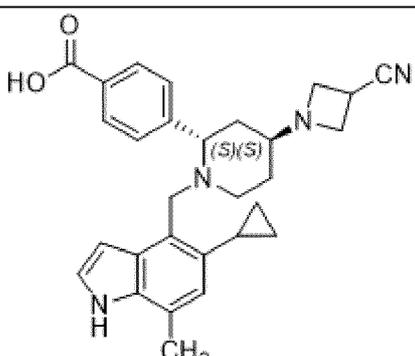
6	<p>(+/-)-транс</p>
7	<p>(+/-)-транс</p>
8	<p>(S)/(S)</p>
9	
10	<p>(S) (S)</p>

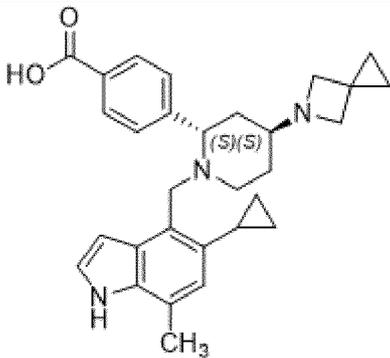
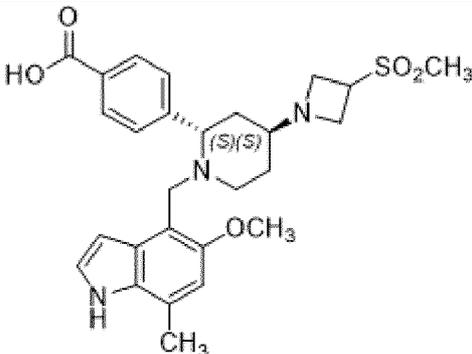
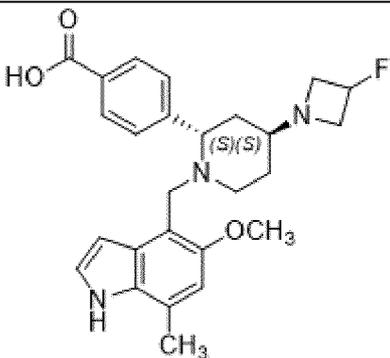
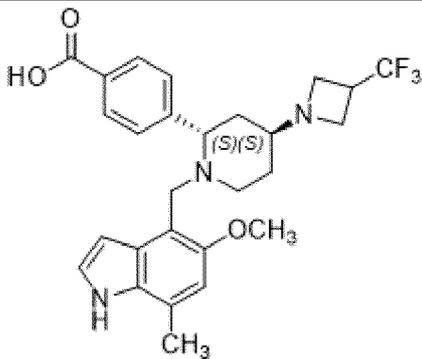
11	 <p>(+/-)-транс</p>
12	 <p>(+/-)-транс</p>
13	 <p>(S) (S)</p>
16	 <p>(+/-)-транс</p>

17	<p>(+/-)-транс</p>
18	
19	
37	

38	 <chem>Cc1cc(O)c2c(C1)cc(Cc3c(O)ccc(C(=O)O)c3)cc2OC</chem>
39	 <chem>Cc1cc(O)c2c(C1)cc(Cc3c(O)ccc(C(=O)O)c3)cc2OC</chem>
40	 <chem>Cc1cc(O)c2c(C1)cc(Cc3c(O)ccc(C(=O)O)c3)cc2OC</chem>
51	 <chem>Cc1cc(O)c2c(C1)cc(Cc3c(O)ccc(C(=O)O)c3)cc2OC</chem>

67	 <chem>Cc1cc(COC)c(CN2CCN(C2Cc3ccc(C(=O)O)cc3)CC4CC(F)F4)c5c[nH]1</chem>
69	 <chem>Cc1cc(COC)c(CN2CCN(C2Cc3ccc(C(=O)O)cc3)CC(F)CO)cc4c[nH]1</chem>
71	 <chem>Cc1cc(COC)c(CN2CCN(C2Cc3ccc(C(=O)O)cc3)CC4C(C)N(C4)C(F)(F)F)cc5c[nH]1</chem> (+/-)-транс
72	 <chem>Cc1cc(COC)c(CN2CCN(C2Cc3ccc(C(=O)O)cc3)CC4C(C)N(C4)C(OC(F)(F)F))cc5c[nH]1</chem>

73	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2C(C)OC[C@H]3CCN(C3)C[C@@H]4CCN(C4)C5=CC=C(C(=O)O)C=C5</chem>
74	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2C(C)OC[C@H]3CCN(C3)C[C@@H]4CCN(C4)C5=CC=C(C(=O)O)C=C5C(F)F</chem>
75	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2C(C)OC[C@H]3CCN(C3)C[C@@H]4CCN(C4)C5=CC=C(C(=O)O)C=C5Cl</chem>
76	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2C(C)OC[C@H]3CCN(C3)C[C@@H]4CCN(C4)C5=CC=C(C(=O)O)C=C5C1CC1</chem>
77	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc[nH]2C(C)OC[C@H]3CCN(C3)C[C@@H]4CCN(C4)C5=CC=C(C(=O)O)C=C5C1CC1</chem>

78	
79	
80	
81	

[000185] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не является соединением, выбранным из следующего перечня соединений:

[000186] 4-(7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;

[000187] 4-(7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;

[000188] 4-(8-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота;

- [000189] 4-(9-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-8-ил)бензойная кислота;
- [000190] 4-(1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойная кислота;
- [000191] 4-(1-метокси-6-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойная кислота;
- [000192] 4-(1,1-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000193] 4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000194] 4-(1-метокси-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000195] 4-(2-метокси-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000196] 4-(2-этокси-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000197] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(трифторметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000198] 4-(4-(дифторметил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000199] 4-(4-фтор-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-метилпиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000200] 4-(4-этил-4-фтор-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000201] 4-(4-фтор-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-пропилпиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000202] 4-((1R,3S,5S)-3-этокси-8-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-1-ил)бензойная кислота;
- [000203] 4-((2R,8R)-8-этокси-3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)бензойная кислота;
- [000204] 4-((1R,4R,5R)-5-этокси-2-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота;
- [000205] 4-((3R,5R)-5-этокси-2-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил)бензойная кислота;
- [000206] 4-((2R,4R)-4-циклопропокси-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000207] 4-((2R,4R)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000208] 4-((2R,4R)-4-(циклопентилокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;

- [000209] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000210] 4-((2R,4R)-4-(циклобутилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000211] 4-((2R,4R)-4-(циклопентилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000212] 4-((2R,4R)-4-(циклогексилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000213] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илметокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000214] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000215] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-2-илметокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000216] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000217] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000218] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000219] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000220] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(трифторметокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000221] 4-((2R,4R)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000222] 4-(3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)бензойная кислота;
- [000223] 4-(3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)бензойная кислота;
- [000224] 4-(6-этокси-3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)бензойная кислота;
- [000225] 4-(6-этокси-3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)бензойная кислота;
- [000226] 4-((2R,4R)-4-(2,2-дифторциклопропокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000227] 4-((2R,4R)-4-(2-фтор-2-метилциклопропокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000228] 4-((2R,4R)-4-(2,2-диметилциклопропокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;

- [000229] 4-((2R,4R)-4-(3,3-дифторциклобутокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000230] 4-(4-ацетамино-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000231] 4-((2R,4R)-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000232] 4-((2R,4R)-4-((2-фтор-2-метилциклопропил)метокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000233] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-((2-метилциклопропил)метокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000234] 4-((2R,4R)-4-((2,2-диметилциклопропил)метокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000235] 4-((2R,4R)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(1-метилциклопропокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000236] 4-(5-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)октагидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)бензойная кислота;
- [000237] 4-((6S)-5-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)октагидрофуоро[3,2-с]пиридин-6-ил)бензойная кислота;
- [000238] 4-(6-(((5S)-5-метокси-7-метилоктагидро-1H-индол-4-ил)метил)-2H-6l4-пирано[3,2-с]пиридин-5-ил)бензойная кислота;
- [000239] 4-(6-(((7S)-5-метокси-7-метилоктагидро-1H-индол-4-ил)метил)-2H-6l4-пирано[3,2-с]пиридин-7-ил)бензойная кислота;
- [000240] 4-((1R)-2-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-2l4-изохинолин-1-ил)бензойная кислота;
- [000241] (S)-4-(5-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-5-азаспиро[2.5]октан-4-ил)бензойная кислота;
- [000242] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-((6-фтор-5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000243] 4-((2R,4R)-1-((6-хлор-5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-этоксипиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000244] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-((5-метокси-6,7-диметил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000245] 4-((2R,4R)-1-((7-циклопропил-5-метокси-1H-индол-4-ил)метил)-4-этоксипиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000246] 4-((2R,4R)-1-((7-циано-5-метокси-1H-индол-4-ил)метил)-4-этоксипиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000247] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-((5-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000248] 4-((2R,4R)-1-((7-(дифторметил)-5-метокси-1H-индол-4-ил)метил)-4-этоксипиперидин-2-ил)бензойная кислота;

- [000249] рас-4-((2R,4S)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-(метил-d3)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000250] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000251] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(4-метил-3,7,8,9-тетрагидропирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000252] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-бензо[е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000253] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(5-метил-1,6-дигидро-2H-фуро[3,2-е]индол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000254] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(4-метил-3,6,7,8-тетрагидроциклопента[е]индол-8-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000255] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(4-метил-3,7,8,9-тетрагидротиопирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000256] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(4-метил-6,6-диоксидо-3,7,8,9-тетрагидротиопирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000257] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(6-метокси-8-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[cd]индол-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000258] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-(6-метокси-8-метил-4,5-дигидро-1H-пирано[2,3,4-cd]индол-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000259] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(4-метил-3,7,8,9-тетрагидропирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000260] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-бензо[е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000261] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(5-метил-1,6-дигидро-2H-фуро[3,2-е]индол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000262] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(4-метил-3,6,7,8-тетрагидроциклопента[е]индол-8-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000263] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(4-метил-3,7,8,9-тетрагидротиопирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000264] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(4-метил-6,6-диоксидо-3,7,8,9-тетрагидротиопирано[3,2-е]индол-9-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000265] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(6-метокси-8-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[cd]индол-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000266] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-(6-метокси-8-метил-4,5-дигидро-1H-пирано[2,3,4-cd]индол-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000267] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-1-нафтойная кислота;
- [000268] 5-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)хинолин-8-карбоновая кислота;

- [000269] 8-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)хинолин-5-карбоновая кислота;
- [000270] 8-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-карбоновая кислота;
- [000271] 5-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота;
- [000272] 6-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота;
- [000273] 4-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоновая кислота;
- [000274] гас-7-((2R,4S)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоновая кислота;
- [000275] 7-((2R,4R)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-карбоновая кислота;
- [000276] (S)-3-(4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)пропановая кислота;
- [000277] (S)-2-(4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)окси)уксусная кислота;
- [000278] 4-(9-((5-метокси-7-(метил-d3)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-8-ил)бензойная кислота;
- [000279] 4-(7-((5-метокси-7-(метил-d3)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;
- [000280] 4-(8-((5-метокси-7-(метил-d3)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота;
- [000281] (4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)фенил)фосфоновая кислота;
- [000282] гас-4-((2R,4S)-4-этокси-1-((5-метокси-7-(метил-d3)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000283] 4-((2R,4R)-4-этокси-1-((5-этил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000284] N-гидрокси-4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензамид;
- [000285] (4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)фенил)бороновая кислота;
- [000286] имино(4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)фенил)(метил)-16-сульфанон;
- [000287] (S)-4-(4,4-дифтор-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота;
- [000288] 4-(5-этокси-2-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)бензойная кислота;

[000289] 4-(5-этокси-2-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)бензойная кислота;

[000290] 4-(1-этокси-6-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойная кислота;

[000291] 4-(1-этокси-7-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота;

[000292] метил-4-(4-(этиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензоат;

[000293] 7-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-карбоновая кислота;

[000294] 8-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-карбоновая кислота;

[000295] 4-((2S)-3-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)бензойная кислота;

[000296] 4-(((2R,4R)-2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол;

[000297] 5-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота;

[000298] 4-(8-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота;

[000299] 4-((2S)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)-2-фторбензойная кислота и

[000300] 4-[4-(этиламино)-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-2-пиперидинил]-2-фторбензойная кислота или их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

[000301] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не является соединением, раскрытым в публикации согласно РСТ № WO2022/028527, которая включена в данный документ посредством ссылки с целью исключения соединений, раскрытых в указанном документе.

[000302] В данном документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. По всему тексту настоящего описания группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

[000303] Соединения по настоящему изобретению включают сами соединения, а также их соли. Соли для целей настоящего изобретения предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с настоящим изобретением. Также включены соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтического применения, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений в соответствии с изобретением. Например, соль может быть образована между анионом и положительно заряженным заместителем (например, амино)

соединения, описанного в данном документе. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат и ацетат. Подобным образом соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженным заместителем (например, карбоксилатом) соединения, описанного в данном документе. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония.

[000304] При использовании в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям присоединения кислоты или основания, включая без ограничения соли присоединения основания, образованные соединением формулы (I), содержащим кислотный фрагмент с фармацевтически приемлемыми катионами, например, натрием, калием, магнием, кальцием, алюминием, литием и аммонием. Перечни подходящих солей могут быть найдены в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (ред.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]; каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[000305] Настоящее изобретение также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений в соответствии с настоящим изобретением, независимо от того, радиоактивны они или нет. Под изотопным вариантом соединения в соответствии с настоящим изобретением понимают соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении в соответствии с настоящим изобретением был заменен на другой атом с тем же атомным числом, но с атомной массой, отличной от атомной массы, которая обычно или преимущественно встречается в природе.

[000306] Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение в соответствии с настоящим изобретением, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I . Конкретные изотопные варианты соединения в соответствии с настоящим изобретением, особенно те, в которые включен один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезны, например, для изучения механизма действия или распределения активного соединения в организме. Для этой цели подходят соединения, меченные изотопами ^3H , ^{14}C и/или ^{18}F . Кроме того, включение изотопов, например, дейтерия, может приводить к конкретным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, например, продлению периода полураспада в организме или снижению необходимой активной дозы.

[000307] Соответственно, в определенных вариантах осуществления предусмотрены изотопно-обогащенные аналоги соединений, раскрытых в данном документе, например дейтерированные аналоги, для улучшения профилей фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и токсичности соединений.

[000308] В некоторых вариантах осуществления атомы водорода соединений,

описанных в данном документе, могут быть заменены атомами дейтерия. В определенных вариантах осуществления термин "дейтерированный" применительно к химической группе, если не указано иное, относится к химической группе, которая изотопно обогащена дейтерием в количестве, существенно превышающем его природное содержание, например, по меньшей мере 90% дейтерия в указанном(-ых) положении(-ях).

[000309] Изотопные варианты соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены различными способами, включая, например, способы, описанные ниже и в рабочих примерах, используя в них соответствующие изотопные модификации конкретных реагентов и/или исходных соединений.

СОСТАВ

[000310] Предполагается, что при использовании в данном документе термин "фармацевтическая композиция" охватывает продукт, содержащий активный(-е) ингредиент(ы) и инертный(-е) ингредиент(ы), которые составляют носитель, а также любой продукт, который получают непосредственно или опосредованно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или больше ингредиентов, или в результате диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или в результате других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[000311] Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или вспомогательному веществу, которое может быть введено пациенту вместе с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью и которое не нарушает его фармакологическую активность и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

[000312] Вводимое количество зависит от состава соединения, пути введения и т. д. и обычно определяется эмпирическим путем, и вариации обязательно будут возникать в зависимости от мишени, организма-хозяина и пути введения и т. д. Обычно количество активного соединения в стандартной дозе препарата может варьироваться или регулироваться от приблизительно 1 миллиграмма (мг) до приблизительно 100 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в соответствии с конкретным применением. Для удобства общая суточная доза может быть разделена и введена порциями в течение дня.

[000313] Твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами,

такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства.

[000314] Твердые фармацевтические композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[000315] Твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие фармацевтические покрытия. Они могут необязательно содержать замутняющие средства, а также могут представлять собой состав, в котором активный(-е) ингредиент(ы) высвобождается(-ются) исключительно или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры герметизирующих фармацевтических композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

[000316] Активные соединения также могут быть представлены в микроинкапсулированной форме, если необходимо с одним или несколькими из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

[000317] Жидкие лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, зародышей кукурузы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

[000318] Суспензии соединений по настоящему изобретению в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие средства, такие как, например,

этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[000319] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению для инъекций включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для разведения в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, с помощью использования материалов для покрытия, таких как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и с помощью использования поверхностно-активных веществ.

[000320] Помимо инертных разбавителей такие фармацевтические композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Предупреждение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Пролонгированная абсорбция инъекционных фармацевтических форм может быть обеспечена включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин. Соединения могут быть включены в системы медленного высвобождения или адресной доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы. Такие составы могут обеспечивать более эффективное распределение соединений.

[000321] Фармацевтические композиции, которые представляют собой инъекционные составы, могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр для удерживания бактерий или путем включения в их состав стерилизующих средств в форме стерильных твердых фармацевтических композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[000322] Лекарственные формы для местного введения соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают порошки, пластыри, спреи, мази и ингаляционные средства. Активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или распыляемыми веществами, которые могут потребоваться.

[000323] Соединения и композиции, описанные в данном документе, например,

могут быть введены перорально, парентерально (например, подкожно, внутривенно, внутримышечно), местно, ректально, назально, сублингвально или буккально в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 миллиграмма на килограмм (мг/кг) до приблизительно 1000 мг/кг (например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг), каждые 4-120 часов или в соответствии с требованиями конкретного лекарственного средства, лекарственной формы и/или пути введения. Другие пути введения включают энтеральное, внутриартериальное, внутривенное и интратекальное введение. Взаимосвязь дозировок для животных и людей (в пересчете на миллиграммы на квадратный метр поверхности тела) описана Freireich *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219-244 (1966). Площадь поверхности тела может быть примерно определена по росту и весу пациента. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). В определенных вариантах осуществления композиции вводят перорально или путем инъекции. Способы в данном документе предполагают введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения требуемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут вводить от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в день или в качестве альтернативы в виде непрерывной инфузии. Такое введение может применяться в качестве продолжительной или краткосрочной терапии.

[000324] Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем те, которые указаны выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, режима питания, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, тяжести и течения заболевания, состояния или симптомов, предрасположенности пациента к заболеванию и решения лечащего врача.

[000325] Лекарственные формы включают от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 2000 мг (включая от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 250 мг) соединения формулы (I) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), как определено в другом месте данного документа. Лекарственные формы могут дополнительно включать фармацевтически приемлемый носитель и/или дополнительное терапевтическое средство.

[000326] Соответствующие уровни дозировок могут определяться любым подходящим способом. Предпочтительно активное вещество вводят с частотой от 1 до 4 раз в день при местном введении или реже, если используется система доставки лекарственного средства. Тем не менее, фактические уровни дозировок и продолжительность введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению может варьироваться для того, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа у

конкретного пациента, эффективным в плане композиции и способа введения, будучи не обладающим непереносимой токсичностью для пациента. В определенных случаях для дозировок может иметь место отклонение от указанных количеств, в частности, в зависимости от возраста, пола, массы тела, режима питания и общего состояния здоровья пациента, способа введения, индивидуального ответа на активный ингредиент, природы препарата и времени или интервала, в течение которого происходит введение. Таким образом, в некоторых случаях использования количества, меньшего, чем вышеупомянутое минимальное количество, может быть достаточно, тогда как в других случаях установленный верхний предел может быть превышен. В случае введения больших количеств может оказаться целесообразным разделением их на несколько отдельных доз, распределенных на протяжении дня.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[000327] В данном документе предусмотрены способы применения соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций на их основе для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания или нарушения, которое опосредовано или иным образом находится под влиянием альтернативного пути системы комплемента. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы применения соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций на их основе для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания или нарушения, которое опосредовано или иным образом находится под влиянием фактора В системы комплемента. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы применения соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций на их основе для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания или нарушения, которое опосредовано или иным образом находится под влиянием ингибирования альтернативного пути системы комплемента. В еще одних определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы применения соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций на их основе для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания или нарушения, которое опосредовано или иным образом находится под влиянием ингибирования фактора В системы комплемента.

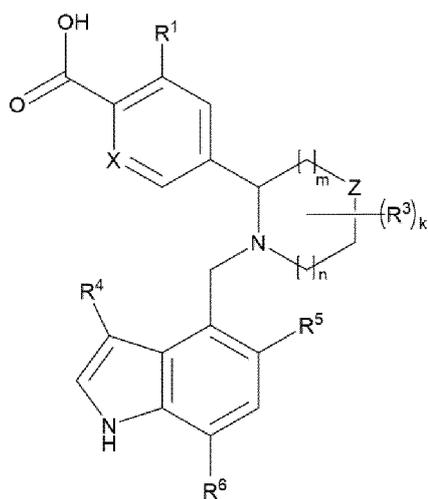
[000328] Примеры известных заболеваний или нарушений, связанных с системой комплемента, включают: неврологические расстройства, рассеянный склероз, инсульт, синдром Гийена-Барре, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, нарушения, связанные с неправильной или нежелательной активацией системы комплемента, осложнения в результате гемодиализа, сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, интерлейкин-2-индуцированную

токсичность при терапии с применением ПЛ-2, воспалительные нарушения, воспаление при аутоиммунных заболеваниях, болезнь Крона, респираторный дистресс-синдром взрослых, термическое повреждение, включая ожоги или обморожения, миокардит, постишемические реперфузионные состояния, инфаркт миокарда, баллонную ангиопластику, постгемодиализный синдром при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероз, гемодиализ, ишемию почек, реперфузию брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционные заболевания или сепсис, нарушения иммунного комплекса и аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), нефрит при SLE, пролиферативный нефрит, фиброз печени, гемолитическую анемию, миастению гравис, регенерацию тканей и регенерацию нейронов. Кроме того, другими известными заболеваниями, связанными с системой комплемента, являются заболевания и нарушения легких, такие как одышка, кровохарканье, ARDS, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), эмфизема, эмболии и инфаркты легких, пневмония, заболевания, вызванные вдыханием фиброгенной пыли, инертные пыли и минералы (например, кремний, угольная пыль, бериллий и асбест), легочный фиброз, заболевания, вызванные вдыханием органической пыли, химический ожог (из-за раздражающего действия газов и химических веществ, например, хлора, фосгена, диоксида серы, сероводорода, диоксида азота, аммиака и хлористоводородной кислоты), отравление дымом, термическое повреждение (например, ожог, обморожение), астма, аллергия, бронхоспазм, гиперчувствительный пневмонит, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера, легочный васкулит, иммунный васкулит Паучи, воспаление, ассоциированное с иммунным комплексом; заболевания глаз, включая возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, пигментный ретинит, макулярный отек, увеит Бехчета, мультифокальный хориоидит, синдром Фогта-Коянаги-Харады, срединный увеит, дробьевидный ретинохориоидит, симпатическую офтальмию, глазной рубцовый пемфигоид, глазной пемфигоид, неартериальную ишемическую нейропатию зрительного нерва, послеоперационное воспаление и увеит с окклюзией вен сетчатки (включая болезнь Бехчета и другие подтипы увеита), антифосфолипидный синдром.

[000329] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения заболевания почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, гломерулярной болезни почек, С3-гломерулопатии (С3G), IgA-нефропатии (IgAN), мембранозной нефропатии (MN), фокального сегментарного гломерулосклероза (FSGS), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), болезни плотных отложений (DDD), болезни минимальных изменений (MCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), ANCA-ассоциированного васкулита, волчаночного нефрита и поликистоза почек (PKD).

Е. ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[000330] Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

[000331] R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

[000332] X представляет собой N или CH;

[000333] Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

[000334] R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)_2R^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000335] R^{2a} представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000336] и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

[000337] или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000338] R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

[000339] R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

[000340] R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

[000341] R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

[000342] R^7 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно

замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000343] R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

[000344] R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

[000345] R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000346] каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксиг C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или

[000347] две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C_{3-5} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

[000348] R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

[000349] каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

[000350] R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

[000351] k равняется 0, 1, 2 или 3;

[000352] t равняется 1 или 2;

[000353] m равняется 0, 1 или 2; и

[000354] n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

[000355] если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2; и,

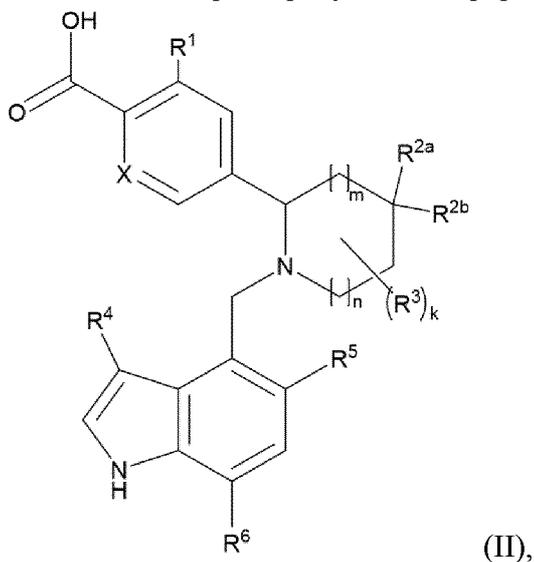
[000356] если Z представляет собой $CR^{2a}R^{2b}$, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, и m равняется 1, тогда циклоалкил замещен по меньшей мере одним R^{11} .

[000357] Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, где m равняется 0 или 1; n равняется 0, 1 или 2, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

[000358] Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1, где

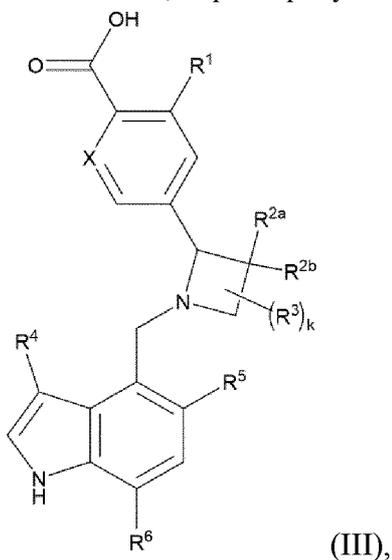
m равняется 0 или 1; и n равняется 0 или 1, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1.

[000359] Вариант осуществления 4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующееся формулой (II),



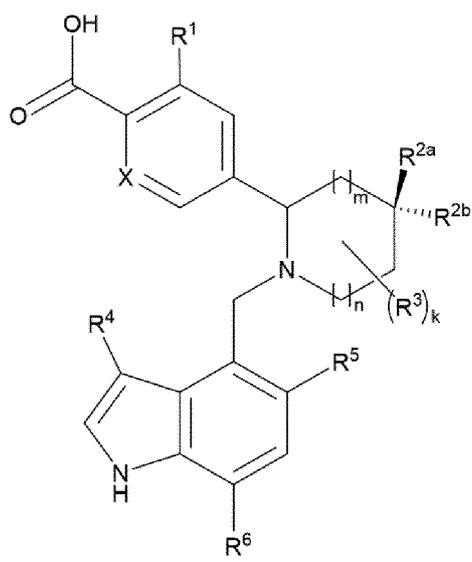
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0 или 1; n равняется 0 или 1; и X , R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000360] Вариант осуществления 5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, характеризующееся формулой (III),



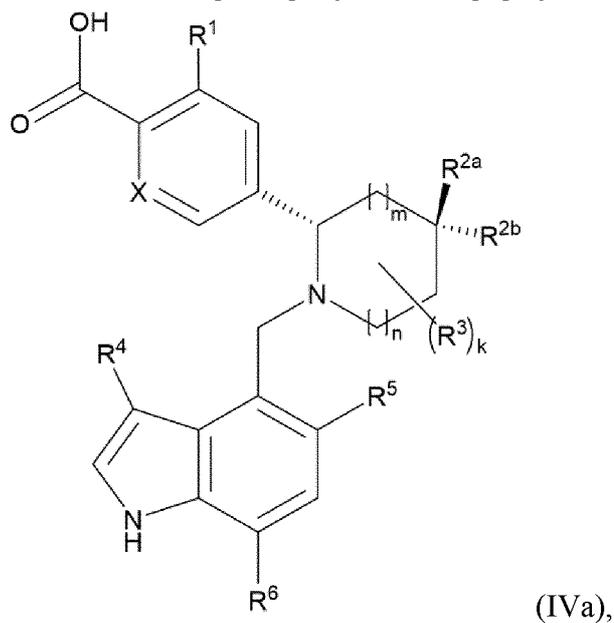
[000361] или его фармацевтически приемлемая соль, где X , R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000362] Вариант осуществления 6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, характеризующееся формулой (IV),



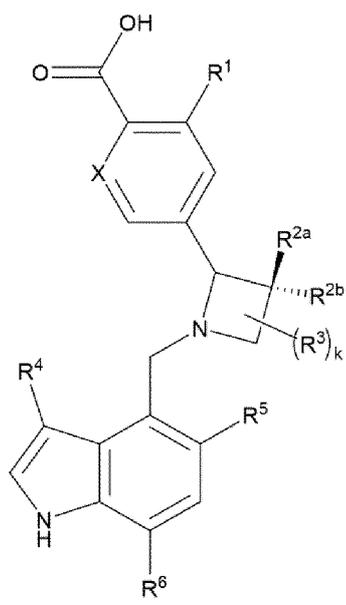
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0 или 1; n равняется 0 или 1; и X , R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000363] Вариант осуществления 7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, характеризующееся формулой (IVa),



или его фармацевтически приемлемая соль.

[000364] Вариант осуществления 8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, характеризующееся формулой (V),



[000365] или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000366] Вариант осуществления 9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000367] Вариант осуществления 10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000368] Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 5 или 8, где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆-циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000369] Вариант осуществления 12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃-алкил, дейтероC₁₋₃-алкил или галогенC₁₋₃-алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000370] Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b}

представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000371] Вариант осуществления 14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000372] Вариант осуществления 15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероцикл, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000373] Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000374] Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероцикл, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -OR⁷, -SR⁷ или -NR⁸R⁹, где -R_u-циклоалкил, -R_u-гетероцикл, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил или галогенC₁₋₃алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

[000375] Вариант осуществления 18. Соединение по любому из вариантов

осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} .

[000376] Вариант осуществления 19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000377] Вариант осуществления 20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000378] Вариант осуществления 21. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} .

[000379] Вариант осуществления 22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000380] Вариант осуществления 23. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000381] Вариант осуществления 24. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000382] Вариант осуществления 25. Соединение по любому из вариантов

осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-5-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000383] Вариант осуществления 26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; и R^7 , R^8 , R^9 и R^{11} являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000384] Вариант осуществления 27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где R^{2a} представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^7 представляет собой галогеналкил или циклоалкил; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил, где $-R_u$ -циклоалкил или циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген или галоген C_{1-3} алкил.

[000385] Вариант осуществления 28. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^7 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена.

[000386] Вариант осуществления 29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^7 представляет собой циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним,

двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и где гетероциклил дополнительно необязательно замещен оксо, и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; и R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена.

[000387] Вариант осуществления 30. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^7 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил.

[000388] Вариант осуществления 31. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^7 представляет собой $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил, где $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил.

[000389] Вариант осуществления 32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^7 представляет собой галогеналкил; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; и R^9 представляет собой галогеналкил.

[000390] Вариант осуществления 33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^{2a} представляет собой $-NR^8R^9$; R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000391] Вариант осуществления 34. Соединение по варианту осуществления 33, где R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил, где галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} , и каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил.

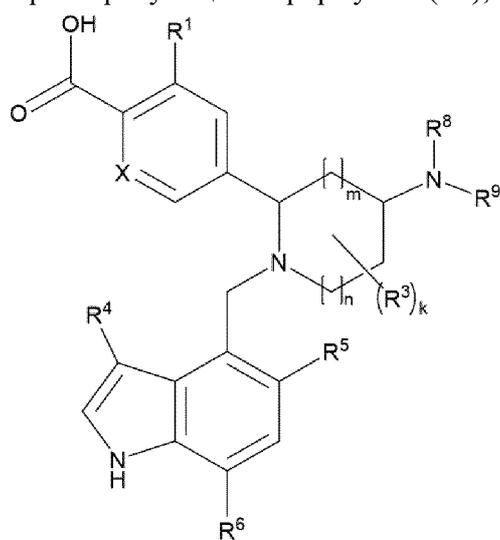
[000392] Вариант осуществления 35. Соединение по варианту осуществления 33, где R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил; R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил, где галогеналкил, $-R_u$ -гетероциклил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} .

[000393] Вариант осуществления 36. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-18, 25 и 26, где R^{2a} представляет собой $-OR^7$; R^7 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил, где галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R^{11} является таким, как описано в варианте осуществления 1.

[000394] Вариант осуществления 37. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-36, где R^{2b} представляет собой водород или метил.

[000395] Вариант осуществления 38. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 12-37, где R^{2b} представляет собой водород.

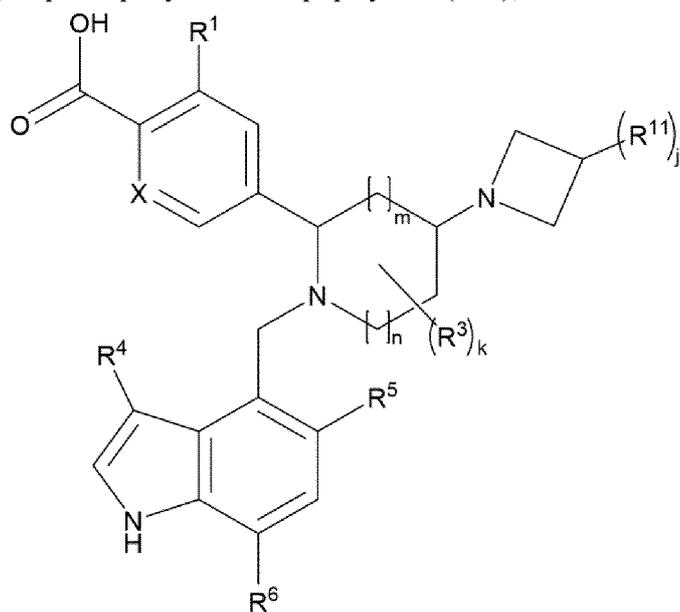
[000396] Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

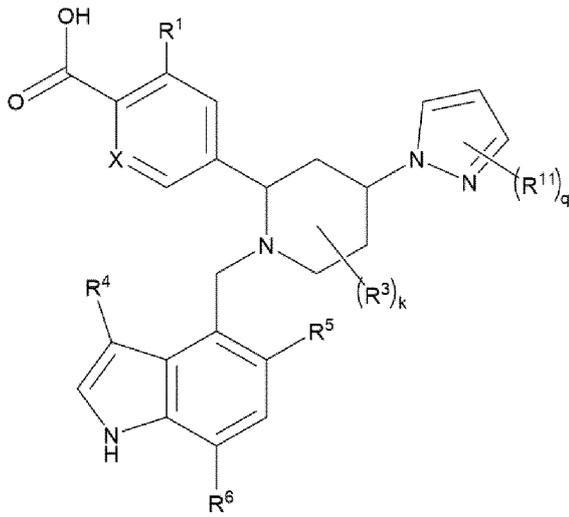
[000397] Вариант осуществления 40. Соединение по варианту осуществления 39, где R^3 представляет собой галоген, циано, алкил или галогеналкил; R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил; R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси; R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси; R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил; R^9 представляет собой циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, галоген C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; k равняется 0, 1 или 2; m равняется 0 или 1; и n равняется 0, 1 или 2.

[000398] Вариант осуществления 41. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 39, характеризующееся формулой (VIa),



или его фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2, и X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 39 соответственно.

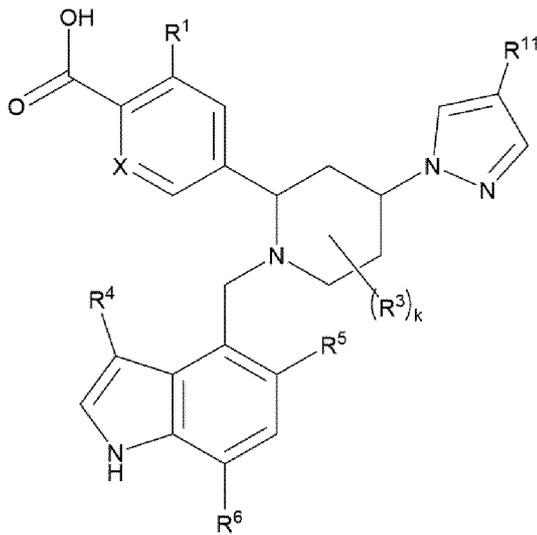
[000399] Вариант осуществления 42. Соединение по варианту осуществления 1 или 4, характеризующееся формулой (VII),



(VII),

или его фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 0, 1, 2 или 3, и X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1 или 4 соответственно.

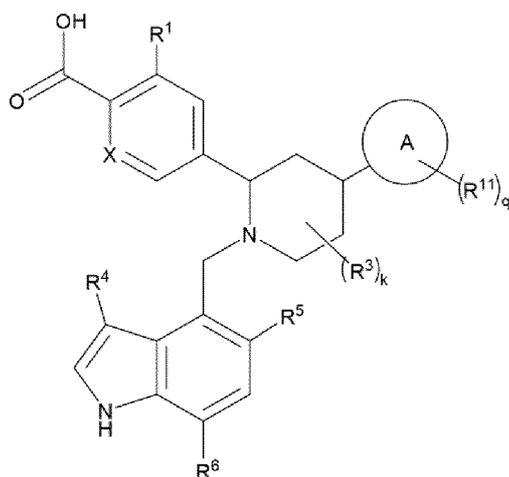
[000400] Вариант осуществления 43. Соединение по варианту осуществления 42, характеризующееся формулой (VIIa),



(VIIa),

или его фармацевтически приемлемая соль.

[000401] Вариант осуществления 44. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (VIII),



(VIII),

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

[000402] Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой гетероциклил или гетероарил.

[000403] Вариант осуществления 46. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой гетероарил.

[000404] Вариант осуществления 47. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазолил, имидазолил, тиазолил или пиразолил.

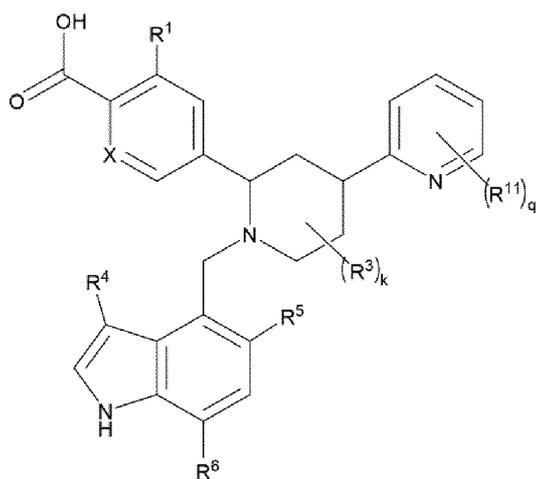
[000405] Вариант осуществления 48. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой пиридинил или пиразолил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и k являются такими, как описано в варианте осуществления 44.

[000406] Вариант осуществления 49. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой пиридинил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и k являются такими, как описано в варианте осуществления 44.

[000407] Вариант осуществления 50. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой пиразолил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и k являются такими, как описано в варианте осуществления 44.

[000408] Вариант осуществления 51. Соединение по варианту осуществления 44, где кольцо А представляет собой азолил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и k являются такими, как описано в варианте осуществления 44.

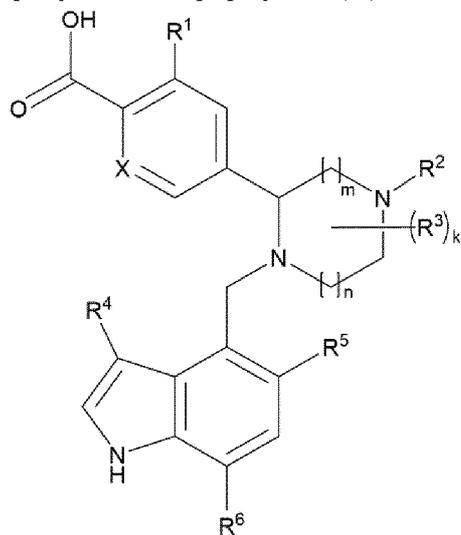
[000409] Вариант осуществления 52. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (IX),



(IX),

или его фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 0, 1, 2 или 3, и R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

[000410] Вариант осуществления 53. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся формулой (X),



(X),

или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1; n равняется 1 или 2, и $X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, m$ и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000411] Вариант осуществления 54. Соединение по варианту осуществления 53, где R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; и R_u и R^{11} являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000412] Вариант осуществления 55. Соединение по варианту осуществления 53, где R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил или цианоалкил, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил или цианоалкил необязательно замещены R^{11} ; $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11}, R^{11}, k, m$ и n являются такими, как описано в варианте

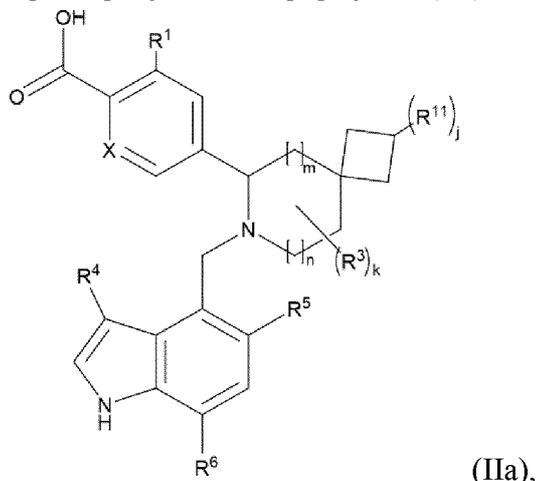
осуществления 1.

[000413] Вариант осуществления 56. Соединение по варианту осуществления 53, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, дейтеро C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксиг C_{1-6} алкил, циано C_{1-6} алкил, $-R_u-C_{3-6}$ циклоалкил, $-R_u-3-7$ -членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, дейтеро C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксиг C_{1-6} алкил, циано C_{1-6} алкил, $-R_u-C_{3-6}$ циклоалкил, $-R_u-3-7$ -членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000414] Вариант осуществления 57. Соединение по варианту осуществления 53, где R^2 представляет собой галоген C_{1-3} алкил или $-R_u-3-5$ -членный гетероцикл, где $-R_u-3-5$ -членный гетероцикл необязательно замещен независимо выбранным галогеном; и R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

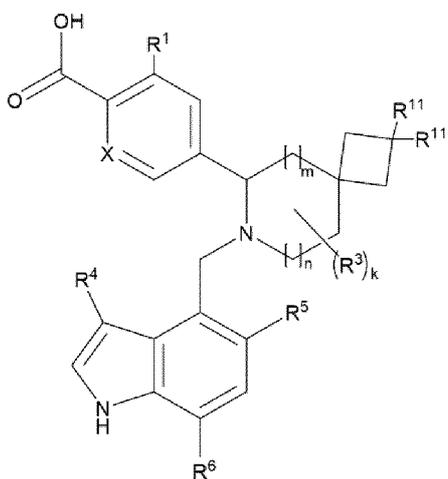
[000415] Вариант осуществления 58. Соединение по варианту осуществления 53, где R^2 представляет собой фторэтил или (3-фтороксетан-3-ил)метил; и R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1.

[000416] Вариант осуществления 59. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (IIa),



или его фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2; X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

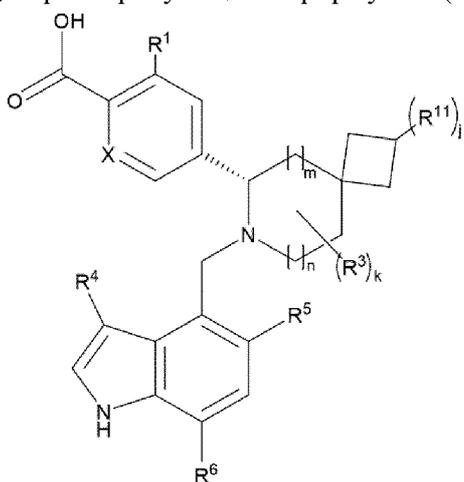
[000417] Вариант осуществления 60. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (IIc),



(IIIc),

или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, k, m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

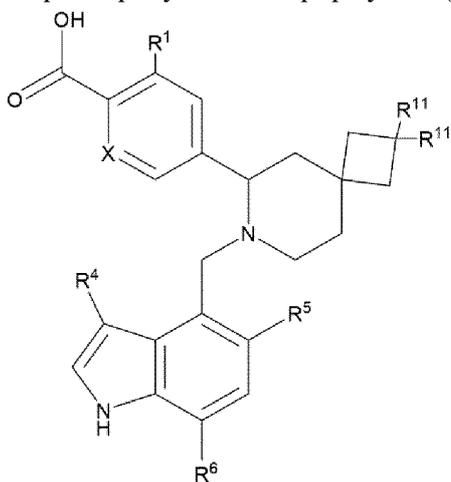
[000418] Вариант осуществления 61. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IVb),



(IVb),

или его фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2; X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

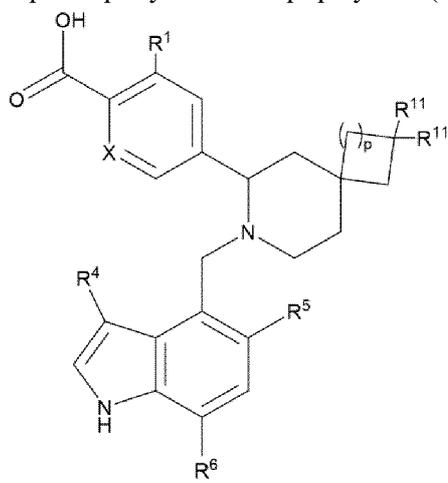
[000419] Вариант осуществления 62. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IIIe),



(IIIe),

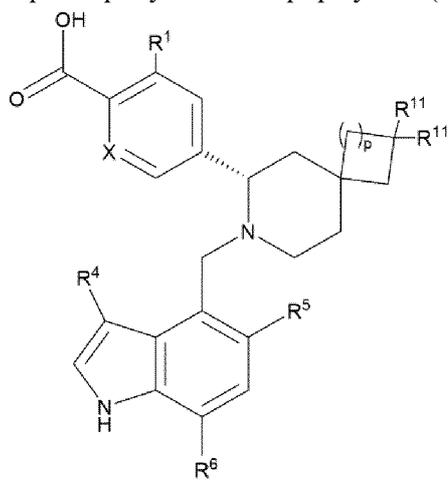
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000420] Вариант осуществления 63. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (II_f),

(II_f),

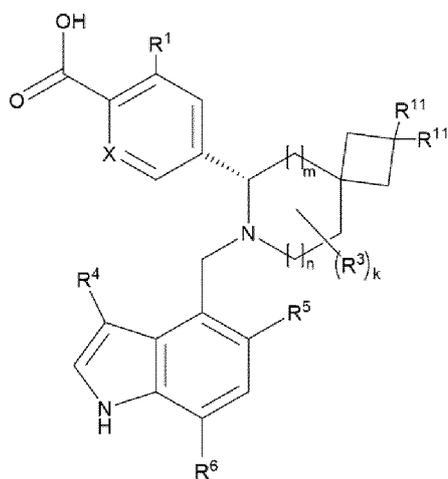
или его фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2; и X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

[000421] Вариант осуществления 64. Соединение по варианту осуществления 1, 4 или 6, характеризующееся формулой (IV_k),

(IV_k),

или его фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2; и X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4 и 6 соответственно.

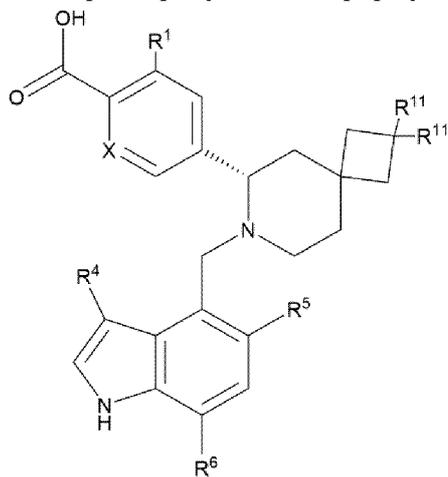
[000422] Вариант осуществления 65. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6, 59 или 60, характеризующееся формулой (IV_f),



(IVf),

или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ и k являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6, 59 и 60 соответственно.

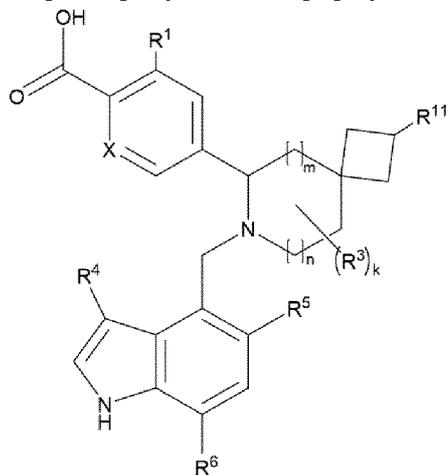
[000423] Вариант осуществления 66. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6, 59 или 60, характеризующееся формулой (IVj),



(IVj),

или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6, 59 и 60 соответственно.

[000424] Вариант осуществления 67. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IIb),

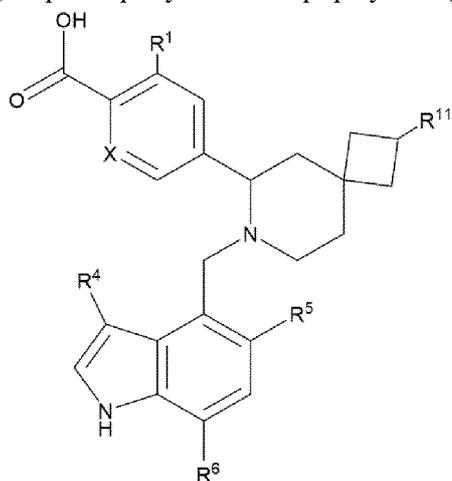


(IIb),

или его фармацевтически приемлемая соль.

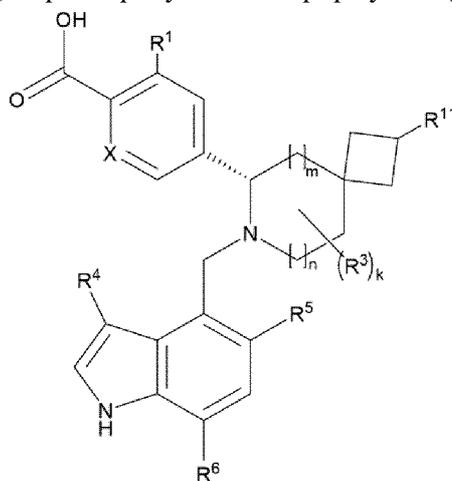
[000425] Вариант осуществления 68. Соединение по варианту осуществления 67, где m равняется 1; n равняется 1; и где X , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{11} являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно, или его фармацевтически приемлемая соль.

[000426] Вариант осуществления 69. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (II_d),

(II_d),

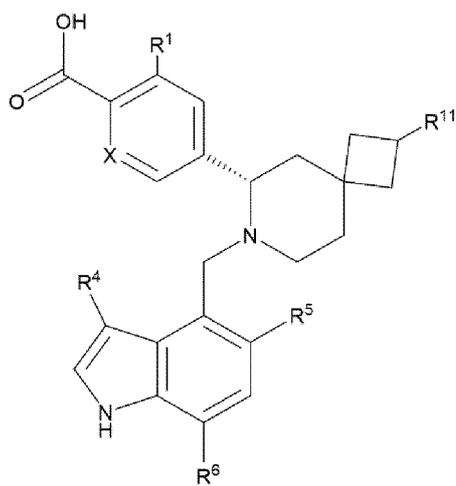
или его фармацевтически приемлемая соль, где X , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{11} являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000427] Вариант осуществления 70. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IV_c),

(IV_c),

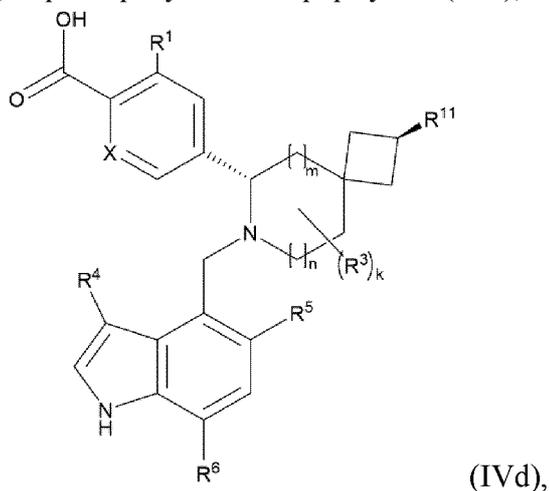
или его фармацевтически приемлемая соль, где X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , k , m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000428] Вариант осуществления 71. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IV_g),



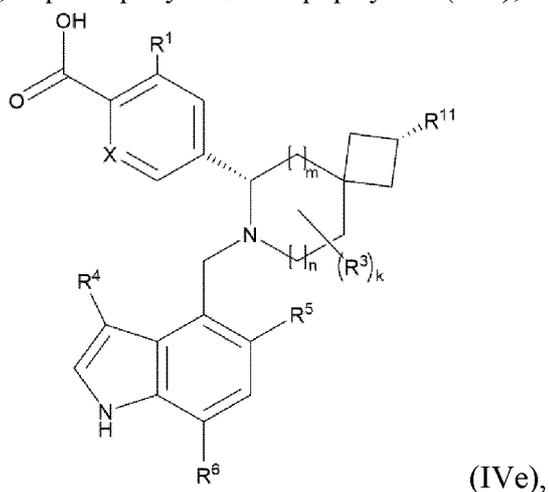
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000429] Вариант осуществления 72. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IVd),



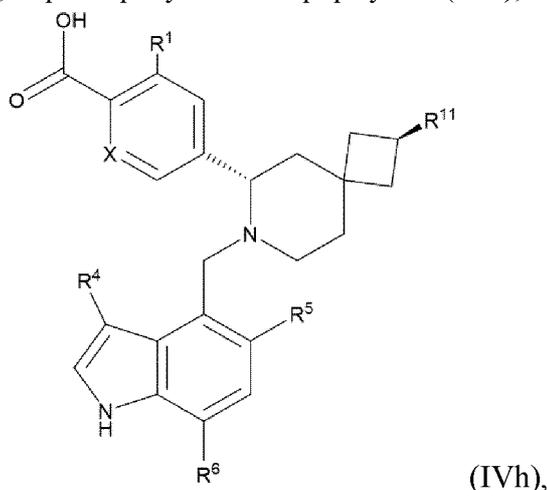
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, k, m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000430] Вариант осуществления 73. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IVe),



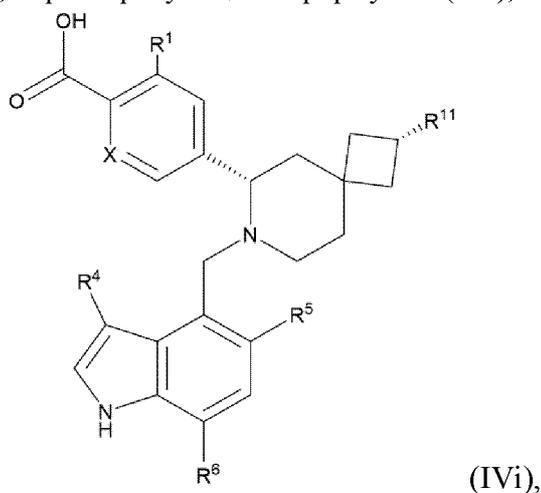
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, k, m и n являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000431] Вариант осуществления 74. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IVh),



или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000432] Вариант осуществления 75. Соединение по варианту осуществления 1, 4, 6 или 59, характеризующееся формулой (IVi),



или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹¹ являются такими, как описано в варианте осуществления 1, 4, 6 и 59 соответственно.

[000433] Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3,5}циклоалкил или оксо.

[000434] Вариант осуществления 77. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, оксо, гидроксил, метил, -CHF₂, -CF₃ или -OCHF₂, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил или оксо.

[000435] Вариант осуществления 78. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкилсульфонил; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил.

[000436] Вариант осуществления 79. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃ или -S(O)₂CH₃, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[000437] Вариант осуществления 80. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, галогенC₁₋₃алкилтио, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкилсульфинил или галогенC₁₋₃алкилсульфинил.

[000438] Вариант осуществления 81. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил, гидроксигалогенC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксиC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкоксиC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси или галогенC₁₋₃алкокси.

[000439] Вариант осуществления 82. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил или гидроксил.

[000440] Вариант осуществления 83. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил.

[000441] Вариант осуществления 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, -CHF₂ или -CF₃.

[000442] Вариант осуществления 85. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген или циано.

[000443] Вариант осуществления 86. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый R¹¹ независимо представляет собой хлор или циано.

[000444] Вариант осуществления 87. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78, 80-83 или 85, где R¹¹ представляет собой галоген.

[000445] Вариант осуществления 88. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78, 80-83 или 85, где R¹¹ представляет собой фтор.

[000446] Вариант осуществления 89. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78 или 80-83, где R¹¹ представляет собой циано или галогенC₁₋₃алкил.

[000447] Вариант осуществления 90. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78, 80 или 89, где R¹¹ представляет собой галогенC₁₋₃алкил.

[000448] Вариант осуществления 91. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78, 80 или 89, где R¹¹ представляет собой фторC₁₋₃алкил.

[000449] Вариант осуществления 92. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78 или 80-83, где R^{11} представляет собой циано, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

[000450] Вариант осуществления 93. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76, 78, 80 или 89, где R^{11} представляет собой $-CF_3$.

[000451] Вариант осуществления 94. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-53, 59, 60, 61, 65, 67, 69, 70, 72 или 73, где k равняется 0.

[000452] Вариант осуществления 95. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-53, 59, 60, 61, 65, 67, 69, 70, 72 или 73, где k равняется 1.

[000453] Вариант осуществления 96. Соединение по любому из вариантов осуществления 1, 4, 6, 7, 39, 41, 53, 59, 60, 61, 65, 67, 70, 72 или 73, где m равняется 1, и n равняется 1.

[000454] Вариант осуществления 97. Соединение по варианту осуществления 96, где R^3 представляет собой галоген, метил или $-CF_3$.

[000455] Вариант осуществления 98. Соединение по варианту осуществления 97, где R^3 представляет собой метил.

[000456] Вариант осуществления 99. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-98, где R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил.

[000457] Вариант осуществления 100. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-99, где R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, метил или $-CF_3$.

[000458] Вариант осуществления 101. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-100, где R^4 представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

[000459] Вариант осуществления 102. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-101, где R^4 представляет собой водород.

[000460] Вариант осуществления 103. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-102, где R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил или C_{1-3} алкокси.

[000461] Вариант осуществления 104. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103, где R^5 представляет собой хлор, бром, метил, циклопропил или метокси.

[000462] Вариант осуществления 105. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-104, где R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил или C_{1-3} алкокси.

[000463] Вариант осуществления 106. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-105, где R^6 представляет собой хлор, бром, циано, метил, циклопропил или метокси.

[000464] Вариант осуществления 107. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-106, где R^4 представляет собой водород или метил; R^5 представляет собой метокси, и R^6 представляет собой метил.

[000465] Вариант осуществления 108. Соединение по любому из вариантов

осуществления 1-107, где R⁴ представляет собой водород; R⁵ представляет собой метокси, и R⁶ представляет собой метил.

[000466] Вариант осуществления 109. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-108, где R¹ представляет собой водород, и X представляет собой СН.

[000467] Вариант осуществления 110. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

[000468] 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 1)

[000469] 4-((2*R*,4*R*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000470] 4-((2*S*,4*R*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000471] 4-((2*R*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000472] 4-(4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000473] (\pm)-*транс*-4-(4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 2)

[000474] 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000475] 4-((2*R*,4*R*)-4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000476] 4-((2*S*,4*R*)-4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000477] 4-((2*R*,4*S*)-4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000478] 4-(4-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000479] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 3)

[000480] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000481] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000482] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000483] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000484] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

- [000505] 4-((2*S*,4*R*)-(4-(4-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000506] 4-((2*R*,4*S*)-(4-(4-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000507] 4-(4-(4-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000508] 4-((2*S*,4*S*)-4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 8)
- [000509] 4-((2*R*,4*R*)-4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000510] 4-((2*S*,4*R*)-4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000511] 4-((2*R*,4*S*)-4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000512] 4-(4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000513] (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 9)
- [000514] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000515] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000516] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000517] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000518] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000519] 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (пример 10)
- [000520] 4-((2*R*,4*R*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000521] 4-((2*S*,4*R*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000522] 4-((2*R*,4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000523] 4-(4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000524] (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 11)

- [000525] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000526] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000527] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000528] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000529] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000530] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 12)
- [000531] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 13)
- [000532] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000533] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000534] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000535] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000536] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 14)
- [000537] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 15)
- [000538] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000539] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000540] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000541] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000542] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 16)
- [000543] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000544] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

- [000545] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000546] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000547] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000548] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 17)
- [000549] 4-((2*S*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 18)
- [000550] 4-((2*R*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000551] 4-((2*S*,4*R*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000552] 4-((2*R*,4*S*)-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000553] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000554] 4-((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 19)
- [000555] 4-((2*R*,4*R*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000556] 4-((2*S*,4*R*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000557] 4-((2*R*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000558] 4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000559] 4-((2*S*,4*S*)-4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 20)
- [000560] 4-((2*R*,4*R*)-4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000561] 4-((2*S*,4*R*)-4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000562] 4-((2*R*,4*S*)-4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000563] 4-(4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000564] 4-((2*S*,4*S*)-4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 21)

- [000585] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000586] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000587] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000588] 4-(1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000589] 4-((2*S*,4*S*)-4-(циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 26)
- [000590] 4-((2*R*,4*R*)-4-(циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000591] 4-((2*S*,4*R*)-4-(циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000592] 4-((2*R*,4*S*)-4-(циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000593] 4-(4-(циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000594] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 27)
- [000595] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000596] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000597] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000598] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(((1-трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000599] 4-((2*S*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 28)
- [000600] 4-((2*R*,4*R*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 29)
- [000601] 4-((2*S*,4*R*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000602] 4-((2*R*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000603] 4-(4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
- [000604] 4-((3*R*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты; (пример 30)

[000605] 4-((3*S*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты (или пример 30)

[000606] 4-((3*S*,5*R*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты;

[000607] 4-((3*R*,5*R*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты;

[000608] 4-(1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты;

[000609] (\pm)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 31)

[000610] (*S*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 32)

[000611] (*R*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000612] 4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000613] 4-((5*S*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 33)

[000614] 4-((5*R*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 33)

[000615] 4-((5*R*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000616] 4-((5*S*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000617] 4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000618] 4-((5*S*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 34)

[000619] 4-((5*R*,7*S*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 34)

[000620] 4-((5*R*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000621] 4-((5*S*,7*R*)-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000622] 4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000623] 4-(5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 35 или 36)

[000624] 4-(5*S*,7*S*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты; (или пример 36 или 35)

[000625] 4-(5*S*,7*R*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000626] 4-(5*R*,7*R*)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000627] 4-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты;

[000628] (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-

фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 37)

[000629] 4-((2*S*,4*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-

фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000630] 4-((2*R*,4*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-

фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000631] 4-((2*S*,4*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-

фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000632] 4-((2*R*,4*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-

фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000633] 4-(4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-

ил)бензойной кислоты;

[000634] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-

ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 38)

[000635] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-

ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000636] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-

ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000637] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-

ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000638] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-

ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000639] 4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-

ил)бензойной кислоты; (пример 39)

[000640] (*S*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-

1-ил)бензойной кислоты;

[000641] (*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-

1-ил)бензойной кислоты;

[000642] (*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-

азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты; (пример 40)

[000643] (*S*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-

1-ил)бензойной кислоты;

[000644] 4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-

ил)бензойной кислоты;

[000645] 4-((2*S*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 41)

[000646] 4-((2*R*,4*R*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000647] 4-((2*S*,4*R*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000648] 4-((2*R*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000649] 4-(4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000650] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 42)

[000651] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000652] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000653] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000654] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000655] 4-((2*S*,4*S*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000656] 4-((2*S*,4*R*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000657] 4-((2*R*,4*R*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000658] 4-((2*R*,4*S*)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000659] 4-(4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (смесь из примера 43)

[000660] 4-((2*S*,4*S*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 44)

[000661] 4-((2*R*,4*R*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000662] 4-((2*S*,4*R*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000663] 4-((2*R*,4*S*)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000664] 4-(4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000665] (S)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 45)

[000666] (R)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000667] 4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000668] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 46 или 47)

[000669] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 47 или 46)

[000670] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000671] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000672] 4-(2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000673] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 48 или 49)

[000674] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 49 или 48)

[000675] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000676] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000677] 4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000678] (S)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты; (пример 50)

[000679] (R)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты;

[000680] 4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойной кислоты;

[000681] (S)-4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты; (пример 51)

[000682] (R)-4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты;

[000683] 4-(8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойной кислоты;

[000684] (S)-4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 53)

[000685] (*R*)-4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000686] 4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000687] (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 54)

[000688] (*R*)-4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000689] 4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000690] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 52 или 55)

[000691] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 55 или 52)

[000692] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000693] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000694] 4-(2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000695] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 56 или 57)

[000696] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 57 или 56)

[000697] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000698] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000699] 4-(2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000700] (*S*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 58)

[000701] (*R*)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000702] 4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000703] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 59 или 60)

[000704] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-

метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 60 или 59)

[000705] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000706] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000707] 4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000708] 4-((2*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 61)

[000709] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 62 или 63)

[000710] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 63 или 62)

[000711] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000712] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000713] 4-(2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000714] 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 64)

[000715] 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты; (пример 64)

[000716] 4-((2*S*,4*s*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000717] 4-((2*R*,4*r*,6*R*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000718] 4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты;

[000719] (*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 65)

[000720] (*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000721] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000722] (*R*)-4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 66)

[000723] (*S*)-4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000724] 4-(4-(2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000725] (*R*)-4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 67)

[000726] (*S*)-4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000727] 4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000728] (*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 68)

[000729] (*S*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000730] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000731] (*R*)-4-(4-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 69)

[000732] (*S*)-4-(4-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000733] 4-(4-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000734] (*R*)-4-(4-(2-фторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 70)

[000735] (*S*)-4-(4-(2-фторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000736] 4-(4-(2-фторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты;

[000737] (\pm)-*транс*-4-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 71)

[000738] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 81)

[000739] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000740] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000741] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000742] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000743] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 72)

[000744] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-

- (трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000765] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000766] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000767] 4-(1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000768] 4-((2*S*,4*S*)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 77)
 [000769] 4-((2*R*,4*R*)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000770] 4-((2*S*,4*R*)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000771] 4-((2*R*,4*S*)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000772] 4-(4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000773] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 78)
 [000774] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000775] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000776] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000777] 4-(1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000778] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 79)
 [000779] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000780] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000781] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000782] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;
 [000783] 4-((2*S*,4*S*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 80)
 [000784] 4-((2*R*,4*R*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000785] 4-((2*S*,4*R*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000786] 4-((2*R*,4*S*)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000787] 4-(4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000788] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-

илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 82)

[000789] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-

илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000790] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-

илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000791] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-

илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000792] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-

илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000793] 4-((2*S*,4*S*)-4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 83)

[000794] 4-((2*R*,4*R*)-4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000795] 4-((2*S*,4*R*)-4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000796] 4-((2*R*,4*S*)-4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000797] 4-(4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000798] 4-((2*S*,4*S*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 84)

[000799] 4-((2*R*,4*R*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000800] 4-((2*S*,4*R*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000801] 4-((2*R*,4*S*)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000802] 4-(4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-

ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000803] 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-

трифторэтокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты; (пример 85)

[000804] 4-((2*R*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-

трифторэтоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000805] 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-

трифторэтоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты;

[000806] 4-((2*R*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-

трифторэтоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты и

[000807] 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-

трифторэтоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты.

[000808] Вариант осуществления 111. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[000809] Вариант осуществления 112. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с фактором В системы комплемента (СFB), включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111.

[000810] Вариант осуществления 113. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, неврологического заболевания или расстройства, заболевания легких, респираторного заболевания или нарушения, офтальмологического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек, включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111.

[000811] Вариант осуществления 114. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, травматического повреждения головного мозга, болезни Паркинсона, возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харады, срединного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцового пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериальной ишемической нейропатии зрительного нерва, послеоперационного воспаления, окклюзии вен сетчатки, осложнений в результате гемодиализа, сверхострого отторжения аллотрансплантата, отторжения ксенотрансплантата, интерлейкин-2-индуцированной токсичности при терапии с применением ИЛ-2, воспалительных нарушений, воспаления при аутоиммунных заболеваниях, болезни Крона, респираторного дистресс-синдрома взрослых, миокардита, постишемического реперфузионного состояния, инфаркта миокарда, инсульта, баллонной ангиопластики, постгемодиализного синдрома при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного

заболевания или сепсиса, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, системной красной волчанки (SLE), нефрита при SLE, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, миастении гравис, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, ARDS, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), эмфиземы, эмболии и инфарктов легких, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоспазма, гиперчувствительного пневмонита, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита, ожирения и метаболического синдрома, включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111.

[000812] Вариант осуществления 115. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из заболевания почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, гломерулярной болезни почек, С3-гломерулопатии (С3G), IgA-нефропатии (IgAN), мембранозной нефропатии (MN), фокального сегментарного гломерулосклероза (FSGS), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), болезни плотных отложений (DDD), болезни минимальных изменений (MCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), ANCA-ассоциированного васкулита, волчаночного нефрита и поликистоза почек (PKD), включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111.

[000813] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 112-115, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества второго терапевтического средства.

[000814] Вариант осуществления 117. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-110 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111 для получения или для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения при лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с СFB.

[000815] Вариант осуществления 118. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-110, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 111 для получения или для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, выбранного из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, травматического повреждения головного мозга, болезни Паркинсона, возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета,

мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харады, срединного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцового пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериальной ишемической нейропатии зрительного нерва, послеоперационного воспаления, окклюзии вен сетчатки, осложнений в результате гемодиализа, сверхострого отторжения аллотрансплантата, отторжения ксенотрансплантата, интерлейкин-2-индуцированной токсичности при терапии с применением IL-2, воспалительного нарушения, воспаления при аутоиммунных заболеваниях, болезни Крона, респираторного дистресс-синдрома взрослых, миокардита, постишемического реперфузионного состояния, инфаркта миокарда, инсульта, баллонной ангиопластики, постгемодиализного синдрома при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, системной красной волчанки (SLE), нефрита при SLE, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, миастении гравис, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, ARDS, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), эмфиземы, эмболии и инфарктов легких, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоспазма, гиперчувствительного пневмонита, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита, ожирения, метаболического синдрома, заболевания почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, гломерулярной болезни почек, С3-гломерулопатии (С3G), IgA-нефропатии (IgAN), мембранозной нефропатии (MN), фокального сегментарного гломерулосклероза (FSGS), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), болезни плотных отложений (DDD), болезни минимальных изменений (MCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), ANCA-ассоциированного васкулита, волчаночного нефрита и поликистоза почек (PKD).

Г. ПРИМЕРЫ

[000816] Исходные материалы, применяемые для синтеза, синтезировали в соответствии с известными из литературы процедурами или получали от коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific и т. п. Анализ ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с применением спектрометра Bruker Acuity 300 МГц или 400 МГц с подходящим дейтерированным растворителем. Химический сдвиг ЯМР (δ) выражается в частях на миллион (ppm). Анализ LCMS проводили с применением Waters Acquity UPLC с детектором QDA MS, используя колонку Waters C18 ВЕН 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм, элюируя с применением смеси от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,6 мл/мин. в течение 3,5 минут. В качестве альтернативы LCMS проводили с применением Shimadzu LCMS-2020, используя колонку Ascentis Express C18 2,7 мкм, 3,0 ×

50 мм, элюируя с применением смеси от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN+0,05% трифторуксусной кислоты при скорости потока 1,5 мл/мин. в течение 3,0 минут. Детектор MS устанавливали на режим определения как положительных, так и отрицательных ионов в диапазоне 100-1200 Дальтон. Общие способы получения соединений могут быть модифицированы с применением соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, встречающихся в структурах, предусмотренных в данном документе.

[000817] Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были продемонстрированы и описаны в данном документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Теперь специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за рамки объема настоящего изобретения. При осуществлении настоящего изобретения на практике могут быть использованы различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Предполагается, что в следующей формуле изобретения определен объем изобретения и охвачены способы и структуры, входящие в объем этой формулы изобретения, и их эквиваленты.

[000818] В данном документе используются стандартные сокращения и акронимы, определенные в руководстве для авторов Journal of Organic Chemistry в https://pubs.acs.org/userimages/ContentEditor/1218717864819/jocea_h_abbreviations.pdf_____. Другие сокращения и акронимы, применяемые в данном документе, являются следующими:

Таблица 1. Сокращения

Ac	ацетат
<i>водн.</i>	водный
B ₂ pin ₂	(пинаколато)дибор
C	градусы Цельсия
Cbz-Cl	бензилхлорформиат
4-CzIPN	2,4,5,6-тетра(9 <i>H</i> -карбазол-9-ил)изофталонитрил
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DCE	дихлорэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
экв.	эквиваленты
ч.	часы

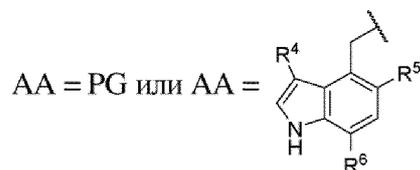
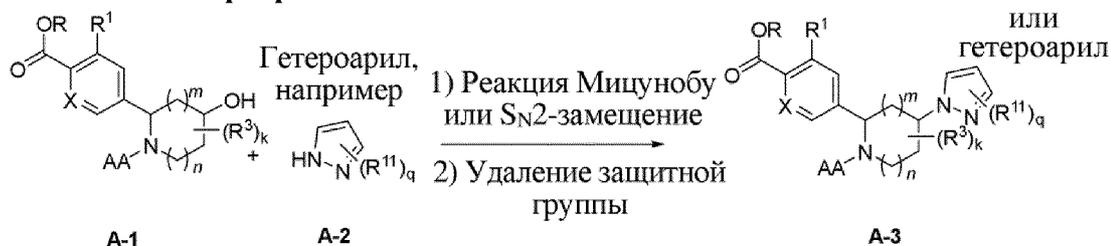
HBpin	4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
основание Хунига	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
г	граммы
л	литр
LCMS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
<i>жидк.</i>	жидкий
М	молярный
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
мг	миллиграммы
мл	миллилитр
мм	миллиметры
ммоль	миллимолярный
мол.	моли
MS	масс-спектрометрия
MsCl	метансульфонилхлорид
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
нм	нанометры
Pd/C	палладий на углеродной подложке
Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(PPh ₃)Cl ₂	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
<i>насыщ.</i>	насыщенный
scCO ₂	сверхкритический диоксид углерода
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
<i>t</i> BuXPhos-Pd-G3	[(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

THF	тетрагидрофуран
TFA	трифторуксусная кислота
мкл	микролитр
мкВт	микроволновой реактор
мкм	микрометры
об./об.	объем/объем
вес	вес
XPhos-Pd-G3	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
Zn(CN) ₂	цианид цинка

ОБЩИЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА

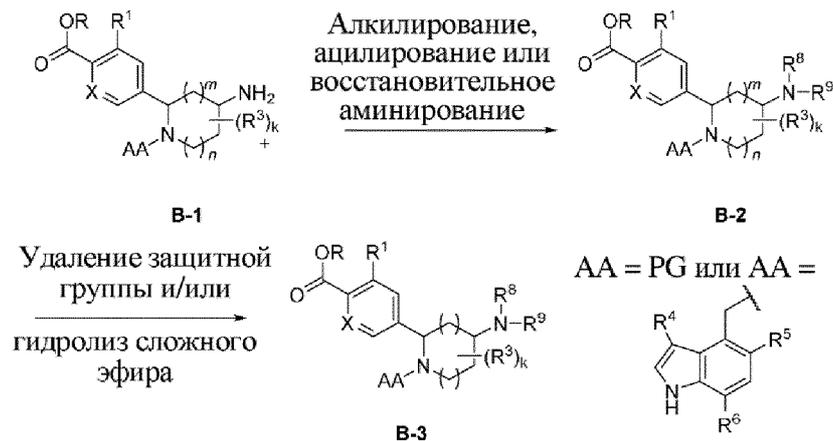
[000819] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть получены, как указано в следующих общих схемах синтеза. Описанные ниже способы могут проводиться с применением чистых энантимеров, смеси энантимеров, чистых диастереомеров или смеси диастереомеров. Диастереомеры могут быть разделены с помощью колоночной хроматографии с нормальной, обращенной или scCO₂-фазами с применением ахиральных или хиральных неподвижных фаз. Энантимеры могут быть разделены с помощью колоночной хроматографии с нормальной, обращенной или scCO₂-фазами с применением хиральных неподвижных фаз.

Способ А. Гетероарилзамещенные аналоги



[000820] Промежуточное гидроксилсодержащее соединение **A-1** может быть превращено в уходящую группу (например, мезилат, галогенид) или применено непосредственно посредством реакции Мицунобу с осуществлением реакции с гетероарильным соединением (**A-2**, таким как пиразол) с получением гетероарильного промежуточного соединения (не показано). Атом азота в центральном гетероцикле может быть замещен защитной группой или может содержать индольный фрагмент. В последнем случае в результате гидролиза сложного эфира и удаления защитных групп получают соответствующие целевые карбоновые кислоты **A-3**.

Способ В. Реакция аминирования аналогов амина/амида



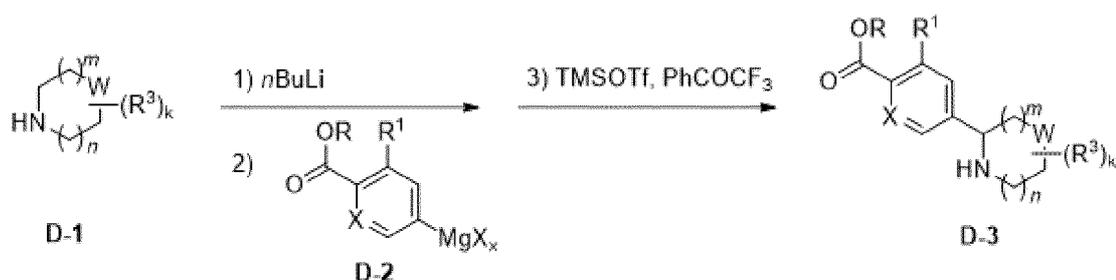
[000821] Промежуточное аминсодержащее соединение **B-1** вводят в реакцию с алкилирующим реагентом и ацилирующим реагентом или альдегидом или кетоном с получением необходимого алкилированного продукта **B-2**. Эта реакция может быть проведена более одного раза с получением дизамещенного амина. Продукт **B-2** дополнительно может быть подвергнут реакции удаления защитной группы с получением промежуточного соединения или может быть гидролизован с получением соответствующих целевых карбоновых кислот **B-3**. Атом азота в центральном гетероцикле снова может быть замещен защитной группой или может содержать индольный фрагмент.

Способ С. Восстановительное аминирование



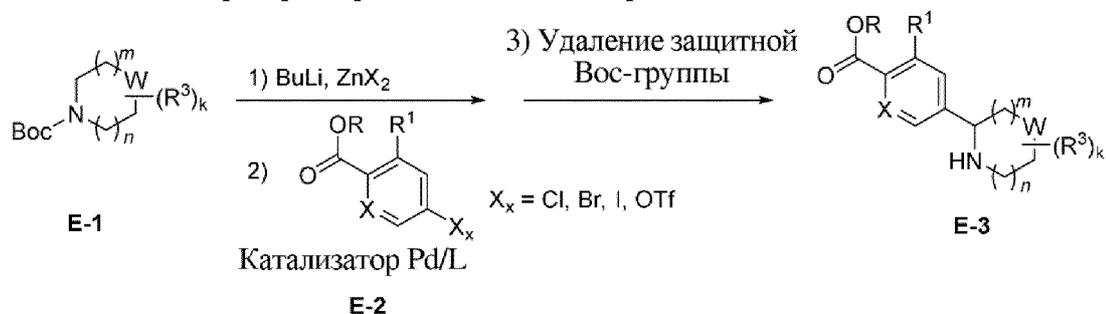
[000822] Циклический амин **C-1**, который может быть получен любым из перечисленных в данном документе способов либо непосредственно, либо путем удаления защитной группы с *N*-защищенного аналога (например, гидрированием *N*-Cbz защищенного пиперидина), обрабатывают **C-2** в условиях восстановительного аминирования с получением продукта **C-3**. Затем следует расщепление защитной группы и гидролиз сложного эфира с получением соответствующей карбоновой кислоты или родственных мишеней **C-4**.

Способ D. Альфа-ариллирование NH-гетероциклов



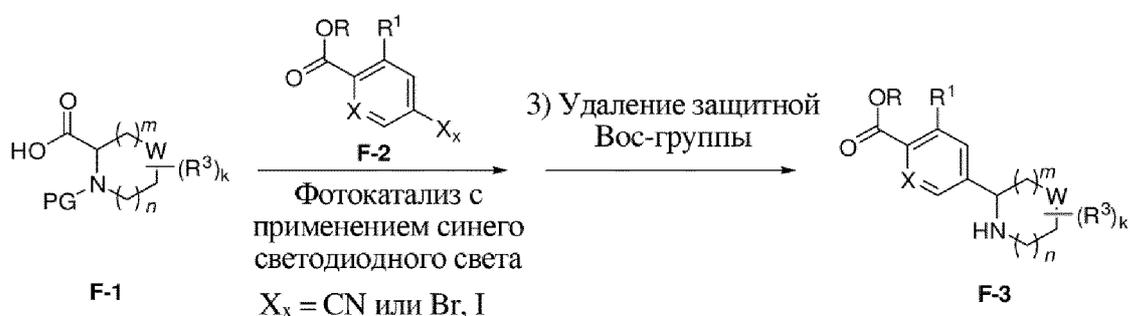
[000823] Промежуточное аминсодержащее соединение **D-1** обрабатывают сильным основанием, таким как *n*-BuLi, при низкой температуре (например, от -78 до -40°C) с последующей обработкой арил-металлоорганическим арилом, таким как реактив Гриньяра **D-2**. Продукт нагревают с такими реагентами, как TMSOTf, с получением необходимого аминного продукта **D-3**. Аналогичная процедура описана Siedel et. al. в *Nature Chemistry* **2018**, страницы 165-169.

Способ Е. Альфа-арилрование NBoc-гетероциклов



[000824] Boc-защищенный циклический амин **E-1** обрабатывают сильным основанием, таким как *n*-BuLi, и цинкорганической солью при низкой температуре (например, от -78 до -40°C) с последующей обработкой арилгалогенидом **E-2** в типичных условиях Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания. Продукт может быть подвергнут реакции удаления защитной группы с применением сильной кислоты, такой как TFA, с получением свободного амина **E-3**. Аналогичная процедура описана Coldham et. al. в *Organic Letters* **2008**, страницы 3923-3925.

Способ F. Альфа-арилрование N-защищенных гетероциклов посредством фотокатализа



[000825] Защищенное промежуточное соединение **F-1**, представляющее собой циклическую аминокислоту, вводят в реакцию с арилгалогенидом или арилнитрилом **F-2** в условиях фотокатализа (например, синего светодиодного света,

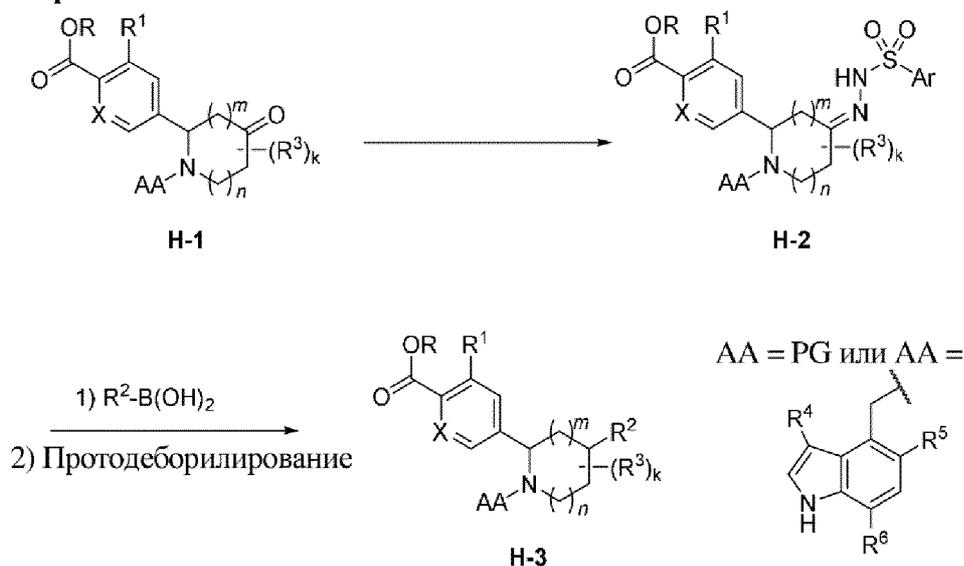
4CzIPN) с получением необходимого продукта **E-3**. Данное соединение может быть подвергнуто реакции удаления защитной группы с атома *N* в стандартных условиях (например, TFA, где PG=Вос) с получением необходимого продукта **F-3**. Аналогичные процедуры были описаны MacMillan et. al. в *Journal of the American Chemical Society* **2014**, страницы 5257-5260; *Science*, 2014, страницы 437-440 и Zhu et. al. в *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2020, страницы 1502-1508.

Способ Г. Восстановительное аминирование аналогов амина



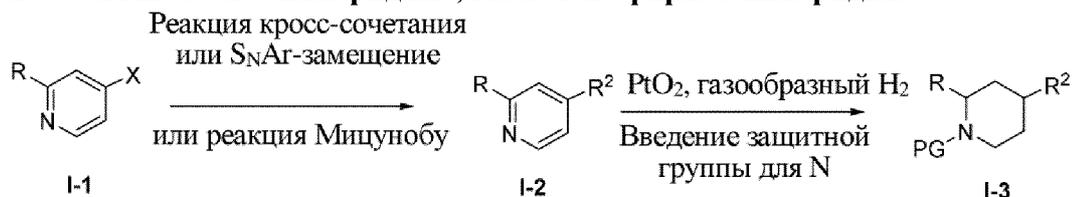
[000826] Промежуточное кетонсодержащее соединение **G-1** может быть введено в реакцию с амином **G-2** в стандартных условиях восстановительного аминирования (например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCE) с получением необходимого продукта **G-3**. Атом азота в центральном гетероцикле может быть замещен защитной группой или может содержать индольный фрагмент.

Способ H. Получение алкильных аналогов посредством реакции сочетания гидразида с бороновой кислотой



[000827] Промежуточное кетонсодержащее соединение **H-1** вводят в реакцию с сульфонилгидразином с получением сульфонилгидразона **H-2**. Полученное соединение может быть введено в реакцию с бороновой кислотой в термических условиях в присутствии сильного основания, такого как Cs_2CO_3 , с последующим протодеборилированием *in situ* с получением соответствующего соединения **H-3**, которое может быть дополнительно функционализировано до конечных продуктов с применением процедур, описанных в других способах. Данный способ описан Ley et. al. в *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, страницы 328-338.

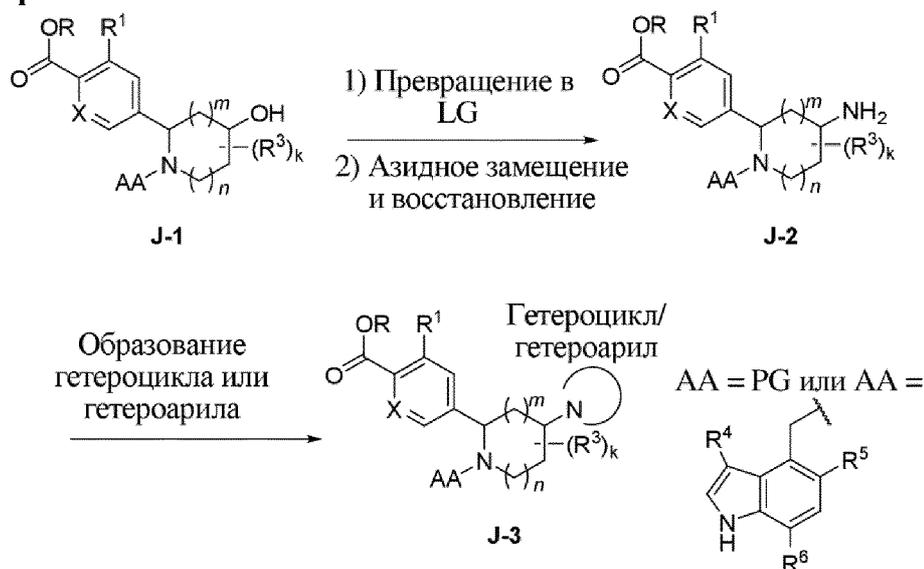
Способ I Аналоги 4-пиперидина, включая эфиры 4-пиперидина



X = Cl, Br, I, OH
R = арил или CN

[000828] Промежуточное пиридинсодержащее соединение **I-1** может быть дополнительно функционализировано в положении 4 для введения группы R^2 с применением стандартной химической реакции, такой как катализируемая металлом реакция кросс-сочетания, начиная с пиридинового галогенида, или реакция Мицунобу, начиная с 4-гидропиридина. Промежуточное соединение **I-2** восстанавливают в стандартных условиях (например, каталитического PtO_2 , $AcOH$, газообразного водорода) с получением защищенного аналога пиперидина **I-3**, который может быть дополнительно преобразован в конечные продукты с применением способов, описанных в данном документе.

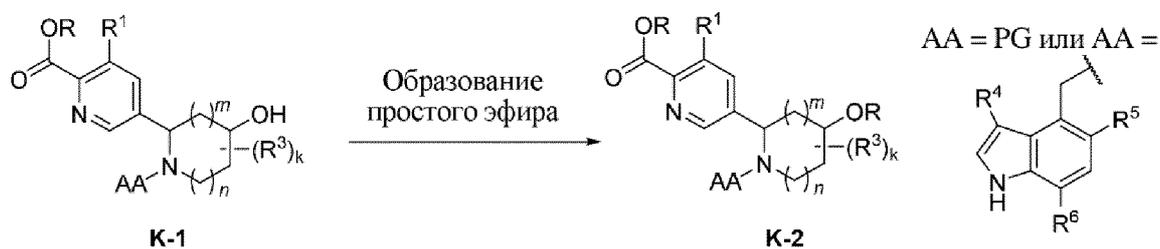
Способ J. Превращение гетероциклических спиртов в гетероциклы и гетероарилы



[000829] Промежуточное спиртовое соединение **J-1** может быть преобразовано в первичный амин путем превращения спиртовой группы в уходящую группу (например, OT или OM) с последующим замещением нуклеофильным азидом и восстановлением в стандартных условиях (например, PPh_3 , H_2O) с получением первичного амина **J-2**. Данный амин может быть дополнительно преобразован в гетероциклический или гетероарильный аналог **J-3** и затем в заявленные конечные продукты с применением способов, описанных в данном документе. В качестве альтернативы существует возможность превращать **J-1** непосредственно в **J-3** с применением условий, таких как превращение спиртовой группы в **J-1** в уходящую группу (например, бромид), и подвергать реакции сочетания с

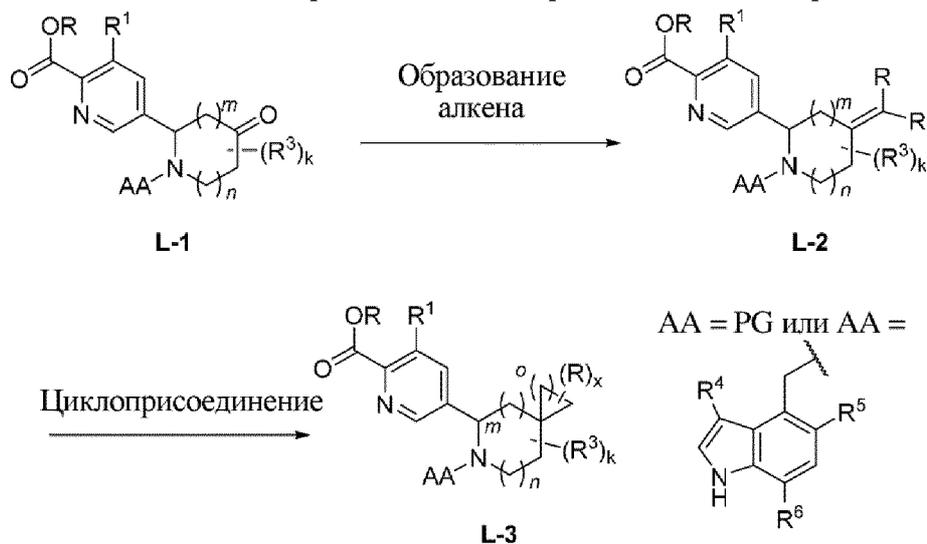
гетероциклическим галогенидом в условиях никелевого катализа с получением **J-3** (ссылка: Baran et. al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, страницы 2174-2177 и Gong et. al. *Org. Lett.*, **2012**, страницы 3352-3355).

Способ К. Превращение спиртов в эфирные аналоги



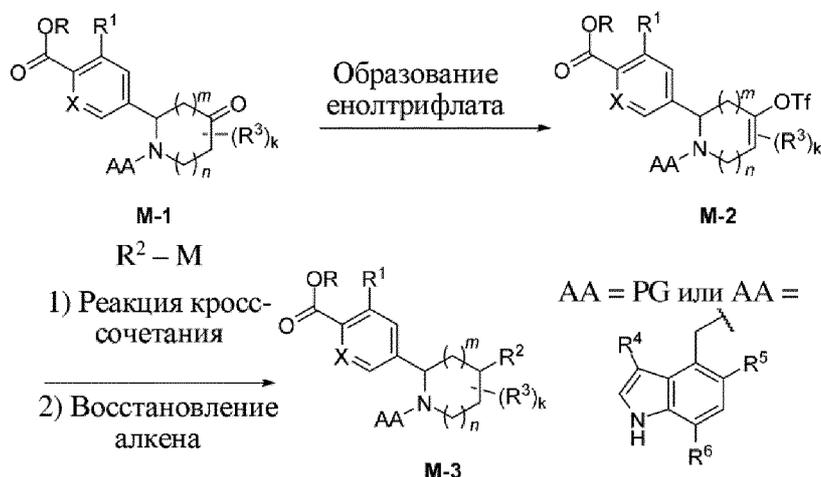
[000830] Промежуточное спиртовое соединение **K-1** может быть превращено в эфир **K-2** с применением стандартных условий, описанных в литературе (например, алкилгалогенида, основания). Эфир может содержать индольный фрагмент или может быть защищен и превращен в заявляемые конечные продукты с применением химических превращений, описанных в приведенных в данном документе способах.

Способ L. Химические реакции циклоприсоединения спироаналогов



[000831] Кетонсодержащее соединение **L-1** может быть превращено в алкен **L-2** с применением стандартной химической реакции, такой как реакция олефинирования по Виттигу. Олефин служит подходящим партнером для реакции циклоприсоединения, с помощью которой в присутствии подходящего реагента (например, карбена, кетена) может получаться спироциклическое соединение **L-3**. Spirocyclic compound may contain an indole fragment or may be protected and converted into the claimed final products with the application of chemical transformations, described in the provided in this document methods.

Способ M. Реакция кросс-сочетания и восстановление аналогов



[000832] Кетонсодержащее соединение **M-1** может быть превращено в енолтрифлат **M-2** и затем быть подвергнуто реакции сочетания в стандартных условиях катализируемой металлом реакции кросс-сочетания с металлоорганическим реагентом с последующим восстановлением алкена с получением продукта **M-3**. Продукт может содержать индольный фрагмент или может быть защищен и превращен в заявляемые конечные продукты с применением химических превращений, описанных в приведенных в данном документе способах.

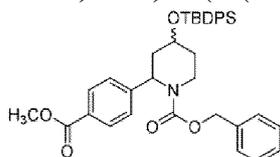
Способ N. N-алкилирование или восстановительное аминирование аналогов центрального диазота



[000833] Диаминсодержащее соединение **N-1** может быть превращено в **N-2** путем стандартного алкилирования (например, алкилбромидом, K₂CO₃) или путем восстановительного аминирования кетоном или альдегидом. Продукт может содержать индольный фрагмент или может быть защищен и превращен в заявляемые конечные продукты с применением химических превращений, описанных в приведенных в данном документе способах.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение А. Получение (±) *цис* и *транс*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

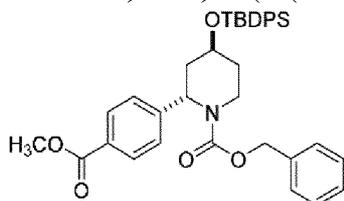


Промежуточное соединение А

[000834] Промежуточное соединение **А** получали способом, аналогичным

описанному в *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 11, 5697-5722, применяя метил-4-йодбензоат вместо 4-бромбензонитрила.

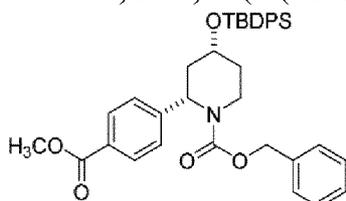
Промежуточное соединение В. Получение (\pm) *транс*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение В

[000835] Промежуточное соединение А загружали в колонку с силикагелем и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента, с получением указанного в заголовке продукта.

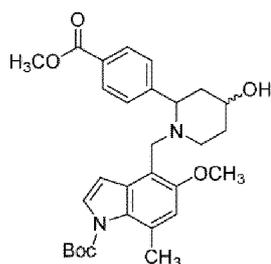
Промежуточное соединение С. Получение (\pm)-*цис*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение С

Промежуточное соединение А загружали в колонку с силикагелем и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента, с получением указанного в заголовке продукта.

Промежуточное соединение D. Получение (\pm)-*трет*-бутил-4-((4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата



Промежуточное соединение D

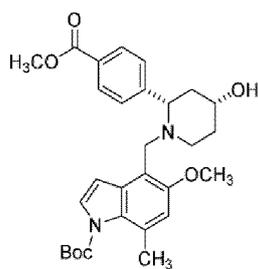
[000836] Стадия 1. Получение метил-4-(4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору **промежуточного соединения А** (1,0 экв.) в THF (0,03 М) и EtOAc (0,03 М) добавляли 10 вес.% Pd/C (0,1 экв.). Смесь дегазировали N_2 и затем перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 . Реакционную смесь дегазировали N_2 , фильтровали через слой целита с удалением Pd/C, промывали CH_2Cl_2 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента 0% -

10% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали в вакууме с получением серого масла (выход 99%).

[000837] **Стадия 2.** Получение *трет*-бутил-4-((4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-(4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пиперидин-2-ил)бензоата (1,0 экв.) в DCE (0,2 М) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилат (1,2 экв.) и NaBH(OAc)₃ (2,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов, контролируя процесс при помощи анализа LCMS и TLC. Раствор гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента 0% - 30% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали в вакууме с получением бесцветного масла (выход 63%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 747 (M+1)⁺.

[000838] **Стадия 3.** Получение *трет*-бутил-4-((4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору *трет*-бутил-4-((4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,15 М) добавляли TBAF (2,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью анализа LCMS и TLC и останавливали по завершении. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный в результате неочищенный остаток разбавляли H₂O и несколько раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 100% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали в вакууме с получением бесцветного масла (выход 75%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 509 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение E. Получение (±)-*цис*-*трет*-бутил-4-((4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата

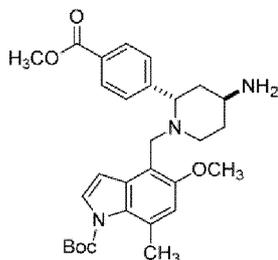


(±)-цис

Промежуточное соединение E

Промежуточное соединение E синтезировали способом, аналогичным получению **промежуточного соединения D**, применяя **промежуточное соединение C** в качестве исходного материала вместо **промежуточного соединения A**.

Промежуточное соединение F. Получение (±)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата



(±)-транс

Промежуточное соединение F

[000839] **Стадия 1.** Получение (±)-метил-4-(((*цис*)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору (±)-(*цис*)-бензил-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение C**, 1,0 экв.) в MeOH (0,33 M) добавляли Pd/C (10 вес.%, 0,12 экв.) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували с помощью H₂ в общей сложности 3 раза. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 7 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). По истечении этого времени с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (±)-метил-4-(((*цис*)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пиперидин-2-ил)бензоата в виде бесцветной смолы. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 475 (M+1)⁺.

[000840] **Стадия 2.** Получение (±)-*трет*-бутил-4-(((*цис*)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. (±)-Метил-4-(((*цис*)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)пиперидин-2-ил)бензоат (1,0 экв.) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (0,5 экв.) растворяли в MeOH (0,7 M, смесь A) и перемешивали при 20-25°C. В другой круглодонной колбе NaBH₃CN (2,0 экв.) и ZnCl₂ (1,0 экв.) растворяли в MeOH (0,7 M, смесь B). Обе смеси энергично перемешивали в атмосфере

азота при температуре 20-25°C. Через 1,5 часа смесь В добавляли к смеси А и конечную объединенную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 часов при 35°C. По истечении этого времени к смеси добавляли еще одну порцию *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,5 экв.) при 20-25°C и продолжали перемешивание при 35°C в течение дополнительных 24,5 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом для удаления растворителя и остаток разбавляли EtOAc. Затем суспензию промывали H₂O, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 5% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (выход 52%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,65-7,62 (m, 4H), 7,56 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,47 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 6,64-6,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,52 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,13 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,05 (dd, *J*=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 747 (M+1)⁺.

[000841] **Стадия 3.** Получение (±)-*трет*-бутил-4-(((*цис*)-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (±)-*трет*-бутил-4-(((*цис*)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,22 M) добавляли TBAF (1 M, 4,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl при 20-25°C и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 67% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 83%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,49 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,60 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,55-1,45 (m, 2H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 509 (M+1)⁺.

[000842] **Стадия 4.** Получение (±)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*цис*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (±)-*трет*-бутил-4-(((*цис*)-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,15 M) добавляли Et₃N (2,5 экв.) с последующим добавлением MsCl (1,8 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20-25°C в течение 0,5 часов. С помощью анализа TLC определяли завершение получения смеси. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали H₂O, соевым раствором, высушивали над безводным

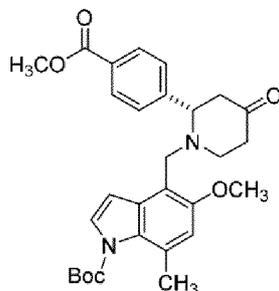
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 20% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 87%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,08 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,49 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,33 (dd, *J*=11,6, 2,6 Гц, 1H), 3,24 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,62 (s, 9H).

[000843] **Стадия 5.** Получение (±)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-азидо-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Смесь (±)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*цис*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.), NaN₃ (3,0 экв.) в DMF (0,17 M) нагревали до 100°C в течение 3 часов. С помощью TLC определяли завершение реакции и смесь охлаждали до 20-25°C, разбавляли EtOAc и гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH ~9. Органическую фазу затем отделяли, промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем выпаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 71%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,06 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,31 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,62 (s, 9H).

[000844] **Стадия 6.** Получение соли (±)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата с муравьиной кислотой. Смесь (±)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-азидо-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.), PPh₃ (1,5 экв.) в THF (0,20 M) дегазировали и продували азотом в общей сложности 3 раза, после чего смесь нагревали до 50°C в течение 3 часов при перемешивании. Водный раствор NH₃•H₂O (12 M, 60 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 50°C в течение еще 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением смеси 100:0-90:10 CH₂Cl₂:MeOH в качестве градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли муравьиной кислоты (белое твердое вещество, выход 69%). ¹H-ЯМР (1 экв. соли муравьиной кислоты, 400 МГц, CD₃OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,55 (d, *J*=4,0 Гц, 1H),

6,76 (s, 1H), 6,61 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,72 (dd, $J=10,4, 3,1$ Гц, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,80 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,63 (s, 9H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 508 (M+1)⁺.

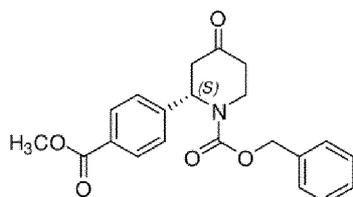
Промежуточное соединение G. Получение (\pm)-*трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата



Промежуточное соединение G

[000845] К раствору (COCl)₂ (1,2 экв.) в CH₂Cl₂ (0,2 М) при -78°C добавляли DMSO (2,5 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут. Раствор *трет*-бутил-4-((4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение E**, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (0,16 М) добавляли к указанной выше смеси при поддержании температуры реакции при -78°C. Перемешивание при данной температуре продолжали в течение 30 минут и затем добавляли Et₃N (5 экв.). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20-25°C. Анализ с помощью TLC показал, что исходный материал был израсходован и образовалось одно большое новое пятно. Раствор гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl при 0°C и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 50% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (d, $J=4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J=12, 4$ Гц, 1H), 3,41 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,32 (dd, $J=12, 4$ Гц, 1H), 1,63 (s, 9H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 525 (M+19)⁺.

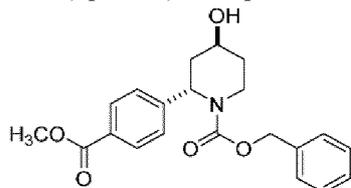
Промежуточное соединение H. Получение бензил-(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение H

Рацемический кетон из пути **промежуточного соединения A, стадии 2**, очищали с помощью способа хиральной SFC с получением **промежуточного соединения H**.

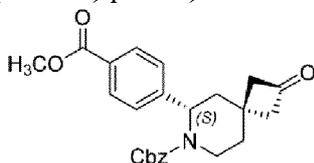
Промежуточное соединение I. Получение (\pm) -*транс*-бензил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение I

[000846] К раствору (\pm) -*транс*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение B**, 1,0 экв.) в THF (0,15 M) медленно добавляли по каплям TBAF (1,0 M, 4,0 экв.) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) определяли, что реагирующего вещества не осталось и образовалось новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью этилацетата (3 ×). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 70% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением желтого масла (выход 85%).

Промежуточное соединение J. Получение бензил-(*S*)-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



Промежуточное соединение J

[000847] **Стадия 1.** Получение бензил-(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата. В продутую азотом, высушенную в пламени колбу, содержащую охлажденную (-20°C) суспензию бромид метилтрифенилфосфония (1,5 экв.) в THF (0,17 M) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1 M в THF, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при -20°C в атмосфере азота, после чего добавляли раствор бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата

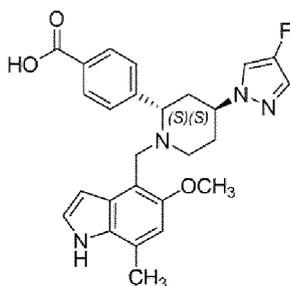
(промежуточное соединение I, 1,0 экв.) в THF (0,57 М). Реакционную смесь медленно нагревали до 20-25°C и перемешивали в течение 64 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl и разбавляли с помощью EtOAc. Водный слой отделяли и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении, наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента. Фракции основного пика, элюируемые при 35% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 14%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 366 (M+1)⁺.

[000848] **Стадия 2.** Получение бензил-(6*S*)-1,1-дихлор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К суспензии бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) и пары цинк-медь (14 экв.) в простом эфире (0,18 М) в атмосфере азота добавляли по каплям раствор 2,2,2-трихлорацетилхлорида (3,3 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (3,3 М). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 18 часов, после чего добавляли дополнительное количество 2,2,2-трихлорацетилхлорида (9,75 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (3,3 М) и реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение еще 6 часов. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ при 0°C, фильтровали и твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Водный слой отделяли и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции основных пиков, элюируемые около 80% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла (выход 92%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 476 (M+1)⁺.

[000849] **Стадия 3.** Получение бензил-(*S*)-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К раствору бензил(6*S*)-1,1-дихлор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 экв.) в насыщенном NH₄Cl в метаноле (0,2 М) добавляли порошок цинка (5,8 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 19 часов. Смесь наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемые при 78% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (выход 86%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 408 (M+1)⁺.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРИМЕРОВ

Пример 1. Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 1

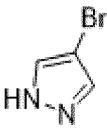
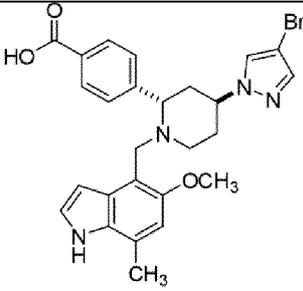
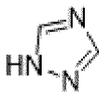
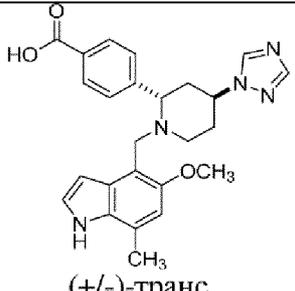
[000850] **Стадия 1.** Получение (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-((4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Смесь 4-фтор-1*H*-пиразола (3,0 экв.), (\pm)-*цис-трет*-бутил-4-((4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение E**, 1,0 экв.), трифенилфосфина (3,0 экв.) в THF (0,5 М) дегазировали и продували с помощью N₂ в общей сложности 3 раза и смесь охлаждали до 0°C. По истечении этого времени диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (3,0 экв.) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов, затем смесь перемешивали при 30°C в течение 20 часов. LCMS показала, что было обнаружено прибл. 19% необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водой. Органические слои фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента 0% - 21% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Неочищенный продукт выделяли в виде желтой камеди. LCMS (ESI) *масса/заряд* 576 (M+1)⁺.

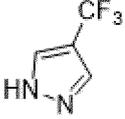
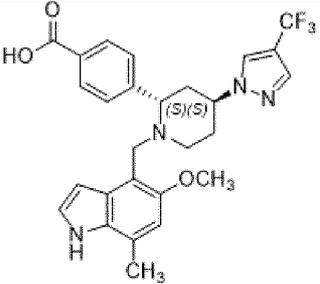
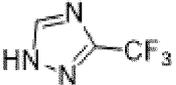
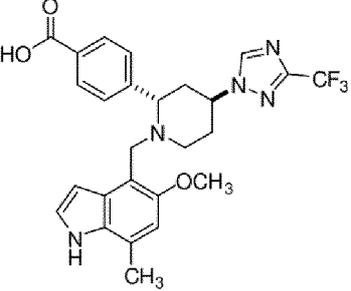
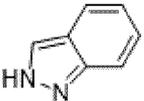
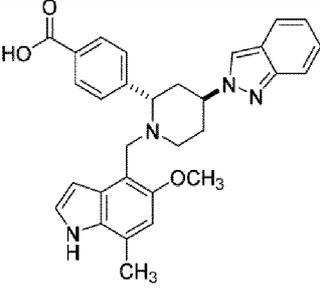
[000851] **Стадия 2.** Получение соли (\pm)-*транс*-4-((4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты с муравьиной кислотой. К раствору (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-((4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 5,6 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (13,0 экв. LiOH, об./об./об., 4/7/7). Смесь перемешивали при нагревании при 70°C в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали и реакцию гасили с помощью уксусной кислоты до pH ~6. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18; подвижная фаза: от 18% до 48% CH₃CN в воде+0,225% муравьиной кислоты в качестве градиента в течение 6 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде желтой камеди (соль муравьиной кислоты, выход 22%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 462 (M+1)⁺.

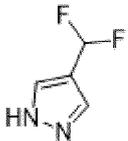
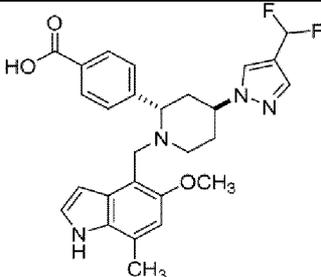
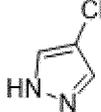
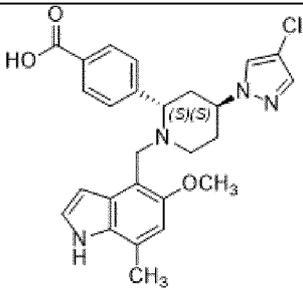
[000852] **Стадия 3.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. Рацемическое (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-((2*S*,4*S*)-4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойное соединение (1,0 экв.) разделяли с помощью хиральной колоночной SFC хроматографии (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30

мм, 10 мкм); подвижная фаза: 50% EtOH+0,1% NH₃.H₂O/50% scCO₂) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-розового твердого вещества (выход 25%).
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,44 (bs, 1H), 8,15 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,83 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,55 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,27 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 4,61 (bs, 1H), 4,32 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 4,09 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,66 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (d, *J*=2,8 Гц, 2H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ 179,54 (s). LCMS (ESI) масса/заряд 462 (M+1)⁺.

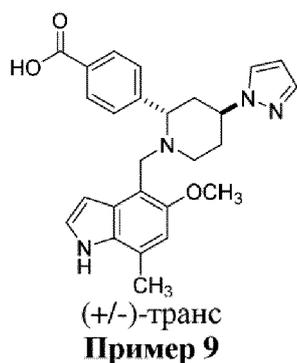
[000853] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 1**, заменяя 4-фтор-1*H*-пиразол соответствующими коммерчески доступными пиразолами в таблице на стадии 1.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 2		 (+/-)-транс (±)-транс-4-(4-(4-бром-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	522,13	523 (M+1)
Пример 3		 (+/-)-транс (±)-транс-4-(1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	445,52	446 (M+1)

<p>Пример 4</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(4-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	512,53	513 (M+1)
<p>Пример 5</p>		 <p>(+/-)-<i>транс</i> (±)-<i>транс</i>-4-(1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	513,52	514 (M+1)
<p>Пример 6</p>		 <p>(+/-)-<i>транс</i> (±)-<i>транс</i>-4-(4-(2<i>H</i>-индазол-2-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	494,60	495 (M+1)

<p>Пример 7</p>		 <p>(+/-)-транс (±)-транс-4-(4-(4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	<p>494,54</p>	<p>495 (M+1)</p>
<p>Пример 8</p>		 <p>4-((2S,4S)-4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	<p>478,98</p>	<p>479 (M+1)</p>

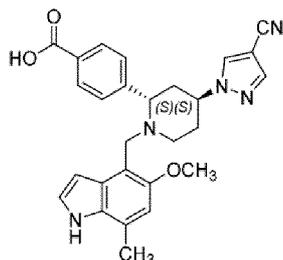
Пример 9. Получение (±)-транс-4-(1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



[000854] В стеклянный флакон, снабженный магнитной мешалкой, тефлоновой крышкой и находящийся в атмосфере азота, добавляли (±)-транс-трет-бутил-4-((4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (1,0 экв., синтезированный как в **примере 2**, стадия 1), *t*BuBrettPhos-Pd-G3 (0,05 экв.), трет-пентоксид натрия (1,2 экв.), метанол (2,0 экв.) и 1,4-диоксан (0,3 М). Полученную смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали в

атмосфере азота при 60°C в течение 18 часов. По истечении этого времени с помощью LCMS определяли образование продукта. Реакционную смесь загружали непосредственно на картридж для предварительной обработки с обращенной фазой. Очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой на колонке C18, элюируя с применением смеси от 90:10 до 0:100 вода:MeCN+0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента, фиксация всех пиков. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде белого порошка (выход 52%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 445 (M+1)⁺.

Пример 10. Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 10

[000855] **Стадия 1.** Получение (\pm)-*цис*-бензил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*цис*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение С**, 1,0 экв.) в THF (0,17 М) добавляли TBAF (1 М в THF, 2,0 экв.) при 0°C и смесь нагревали и перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. Остаток разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента 0% - 50% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 95%).

[000856] **Стадия 2.** Получение (\pm)-*транс*-бензил-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*цис*-бензил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,11 М) добавляли PPh₃ (1,2 экв.), 1*H*-пиразол-4-карбонитрил (1,2 экв.) и DIAD (1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. Анализы LCMS и TLC показали образование продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 30% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие

необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением бесцветного масла (выход 35%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 445 (M+1)⁺.

[000857] **Стадия 3.** Получение (\pm)-*транс*-метил-4-(4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору (\pm)-*транс*-бензил-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,34 M) добавляли 10 вес. % Pd/C (0,2 экв.) и смесь дегазировали и продували с помощью N₂ три раза, после чего N₂ заменяли на H₂ и смесь продували еще три раза. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). LCMS показала необходимый продукт. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали с помощью CH₂Cl₂ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный указанный в заголовке продукт применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 311 (M+1)⁺.

[000858] **Стадия 4.** Получение (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-((4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*транс*-метил-4-((4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоата (1,0 экв.) в DCE (0,13 M) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилат (1,2 экв.) и NaBH(OAc)₃ (2,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. TLC показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 35% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением бесцветного масла (выход 72%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 606 (M+23)⁺.

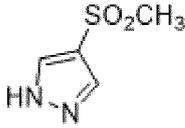
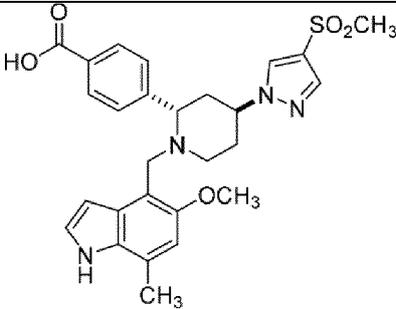
[000859] **Стадия 5.** Получение *трет*-бутил-4-(((2*S*, 4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Образец (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-[[4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-метоксикарбонил)фенил]-1-пиперидил]метил]-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилата (1,0 экв.) разделяли на каждый из соответствующих энантиомеров с применением хиральной колоночной SFC хроматографии (колонок: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 45% EtOH+0,1% NH₃·H₂O EtOH в 55% scCO₂) с получением указанного в заголовке соединения (выход 39%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд* 606 (M+23)⁺.

[000860] **Стадия 6.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-4-(((2*S*,4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,06 M) и H₂O (0,06 M) добавляли LiOH·H₂O (4,0 экв.). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов, после чего анализ LCMS показал образование

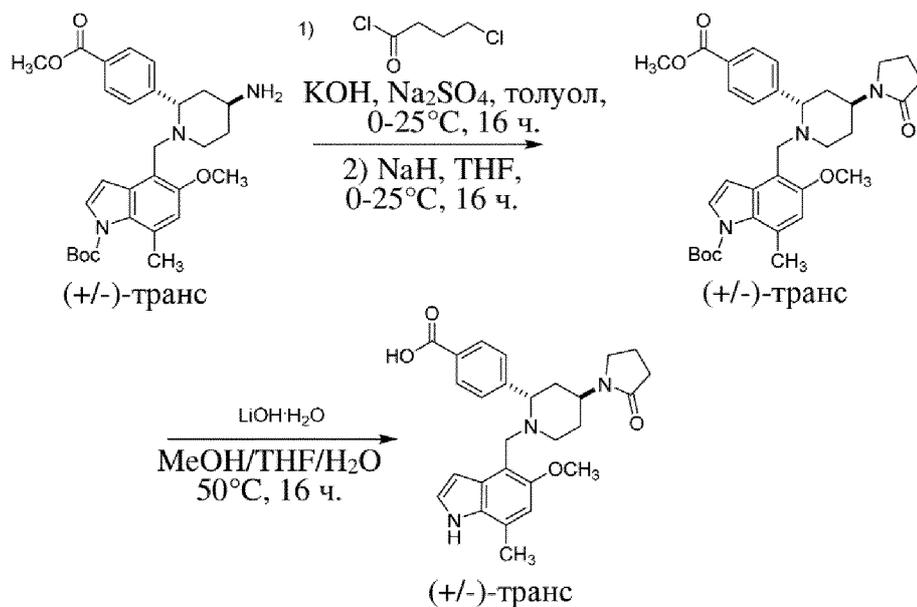
необходимого продукта. Остаток разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 570 (M+1)⁺.

[000861] **Стадия 7.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. Раствор 4-((2*S*,4*S*)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,1 М) и TFA (0,005 М) перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. LCMS показала образование продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,19 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,31 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,30 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,91-5,00 (m, 2H), 4,36 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 4,17 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,71 (bs, 2H), 2,42-2,59 (m, 5H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 470 (M+1)⁺.

[000862] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 10**, заменяя 1*H*-пиразол-4-карбонитрил на стадии 2 соответствующим пиразолом, перечисленным в таблице ниже.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 11		 (+/-)-транс (±)- <i>транс</i> -4-(1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(4-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	522,19	523 (M+1)

Пример 12. Получение (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



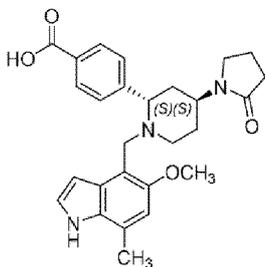
Пример 12

[000863] **Стадия 1.** Получение (\pm) -*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (\pm) -*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) и Na_2SO_4 (1,2 экв.) в толуоле (0,25 М) добавляли KOH (3,0 экв.) с последующим добавлением 4-хлорбутаноилхлорида (1,0 экв.) в толуоле (1,48 М) при 0°C . Затем смесь перемешивали при $20-25^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. По истечении этого времени смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток разбавляли с помощью THF (0,03 М) и суспензию охлаждали до 0°C . Медленно добавляли твердый NaH (60% в минеральном масле, 10,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при $20-25^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (выход 42%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 576 ($\text{M}+1$)⁺.

[000864] **Стадия 2.** Получение (\pm) -*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору (\pm) -*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 0,8 М водный раствор $\text{LiOH}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (13,0 экв. LiOH , об./об./об., 2/1/1). Смесь нагревали до 50°C при перемешивании в течение 16 часов. С помощью анализа LCMS определяли гидролиз и смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (s, 0,5H), 8,16 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,39

(d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 3H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 462 (M+1)⁺.

Пример 13. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



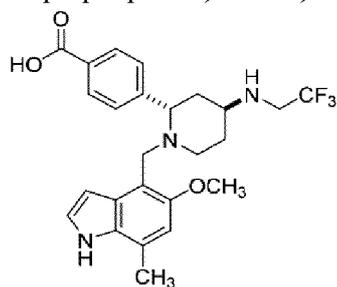
Пример 13

[000865] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Рацемическое соединение, представляющее собой (±)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (стадия 1 **примера 12**), дополнительно разделяли посредством хиральной колоночной SFC хроматографии на колонке REGIS(S, S)WHELK-O1 (250 мм × 25 мм, 10 мкм), элюируя с применением смеси 40:60 гептан:EtOH+0,1% NH₃·H₂O в качестве градиента при скорости потока 80 мл/мин. и температуре колонки 40°C. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 33%) ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,70-6,69 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,02 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,63 (s, 9H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 576 (M+1)⁺.

[000866] **Стадия 2.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 2,14 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (18,0 экв. LiOH, об./об./об., 2/1/1). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью TLC определяли завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Полученный фильтрат подкисляли уксусной кислотой до pH~7 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,38 (s, 0,5H), 8,14 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H). LCMS (ESI)

масса/заряд 462 (M+1)⁺.

Пример 14. Получение (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



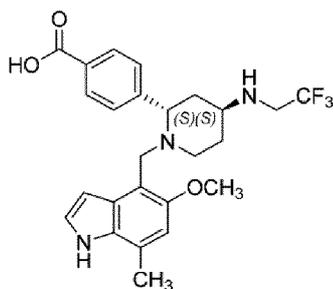
(+/-)-*транс*

Пример 14

[000867] **Стадия 1.** Получение (±)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Смесь (±)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение F**, 1,0 экв.), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (2,0 экв.) и EtN(*i*Pr)₂ (6,0 экв.) в диоксане (0,10 М) нагревали до 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. С помощью TLC определяли завершение реакции по истечении этого времени. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, гексаны:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 95%). LCMS (ESI) масса/заряд 590 (M+1)⁺.

[000868] **Стадия 2.** Получение (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору (±)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1,98 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (18,0 экв. LiOH, об./об./об., 2/1/1). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего с помощью анализа TLC определяли завершение. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат подкисляли уксусной кислотой до pH~7. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,34 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 4,21 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,05-2,04 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H). LCMS (ESI) масса/заряд 476 (M+1)⁺.

Пример 15. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты

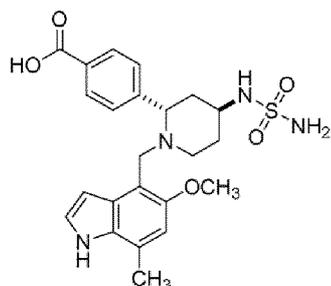


Пример 15

[000869] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Рацемическое соединение, представляющее собой (\pm)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат, получали со стадии 1 **примера 14**. Энантимеры *транс*-конфигурации дополнительно разделяли посредством хиральной SFC на колонке DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \times 30 мм, 10 мкм), элюируя с применением смеси 85:15 EtOH+0,1% NH₃.H₂O:iPrOH в качестве градиента при скорости потока 60 мл/мин. и температуре колонки 40°C. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 29%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,48 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,58-2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,60-1,89 (m, 4H), 1,52 (s, 9H). LC-MS (ESI) *масса/заряд* 590 (M+1)⁺.

[000870] **Стадия 2.** Получение 4-(((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1,53 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (18,0 экв. LiOH, об./об./об., 2/1/1). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и MeOH и к полученной реакционной смеси добавляли воду. Полученную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором KHSO₄ до pH~7 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,34 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 476 (M+1)⁺.

Пример 16. Получение (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



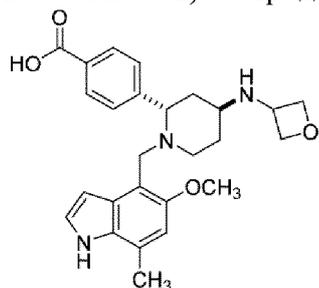
(+/-)-транс

Пример 16

[000871] **Стадия 1.** Получение (\pm)-*транс*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*транс*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение F**, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,05 М) добавляли Et_3N (3,0 экв.) и $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (2,0 экв.) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (выход 23%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 587 ($\text{M}+1$)⁺.

[000872] **Стадия 2.** Получение соли (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты с муравьиной кислотой. К раствору (\pm)-*транс*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(сульфамоиламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 0,12 М водный раствор $\text{LiOH}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (13,0 экв. LiOH , об./об./об., 2/1/1). Смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,38 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 473 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 17. Получение (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



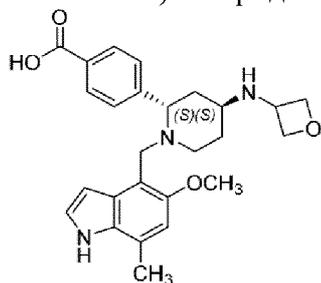
(+/-)-транс

Пример 17

[000873] **Стадия 1.** Получение (\pm)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-амино-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение F**, 1,0 экв.) в MeOH (0,08 M) добавляли оксетан-3-он (3,0 экв.), ZnCl₂ (4,0 экв.) и NaBH₃CN (3,0 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 14 часов или до тех пор, пока с помощью LCMS не определяли завершение. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 68%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 564 (M+1)⁺.

[000874] **Стадия 2.** Получение (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору (\pm)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 0,96 M водный раствор LiOH/THF/MeOH (18,0 экв. LiOH, об./об./об., 2/1/1). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Полученный фильтрат подкисляли уксусной кислотой до pH=6~7 (выход 18%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,37 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=8,0 Гц, 2 H), 7,68 (d, *J*=8,0 Гц, 2 H), 7,32 (d, *J*=3,2 Гц, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,32 (d, *J*=3,2 Гц, 1 H), 4,84-4,83 (m, 4 H), 4,59-4,55 (m, 2 H), 4,35 (d, *J*=12,8 Гц, 1 H), 4,16 (d, *J*=12,8 Гц, 1 H), 4,14-4,06 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,35-2,32 (m, 1 H), 2,07-2,02 (m, 2 H), 1,84 (d, *J*=15,2 Гц, 1 H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 450 (M+1)⁺.

Пример 18. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



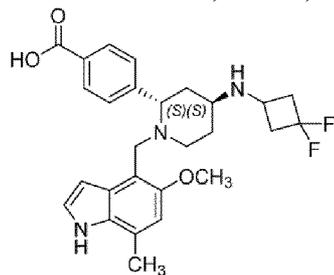
Пример 18

[000875] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Рацемический (\pm)-*трет*-бутил-5-метокси-4-(((*транс*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали как на стадии 1 **примера 17**. Энантиомеры *транс*-конфигурации дополнительно разделяли посредством хиральной SFC хроматографии на

колонке DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм × 50 мм, 10 мкм колонка), элюируя с применением смеси 60:40 scCO₂:EtOH+0,1% NH₃•H₂O в качестве градиента при скорости потока 140 мл/мин. и температуре колонки 40°C. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (выход 37%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 564 (M+1)⁺.

[000876] **Стадия 2.** Получение соли 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты с муравьиной кислотой. К смеси *трет*-бутил-5-метокси-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-иламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 2,6 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (13,0 экв. LiOH, об./об./об., 2/1/1). Смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали и реакцию гасили (выход 43%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,69 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,35-4,17 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,29-3,28 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 450 (M+1)⁺.

Пример 19. Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 19

[000877] **Стадия 1.** Получение бензил-(2*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. Раствор гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (1,2 экв.) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (1,2 экв.) в DCE (0,58 М) перемешивали в течение 30 минут при 20-25°C. Добавляли бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение Н**, 1,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,5 экв.) и реакцию перемешивали при 20-25°C в течение еще 20 часов. Реакцию гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки С18, элюируя с применением смеси 0-100% MeCN в воде+0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента. Фракции основного пика, элюируемые при 60% MeCN в воде, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 92%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 459 (M+1)⁺.

[000878] **Стадия 2.** Получение бензил-(2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. К

раствору бензил-(2*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,16 М) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,0 экв.) и *N, N*-диизопропилэтиламин (3,0 экв.). Раствор перемешивали при 23°C в течение 3 часов. Температуру повышали до 80°C и раствор перемешивали в течение 18 часов с обратным холодильником. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 20-60% этилацетата в гексанах в качестве градиента. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 9%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 590 (M+1)⁺.

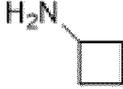
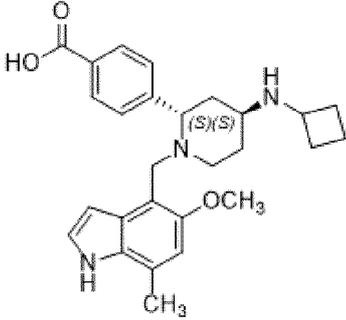
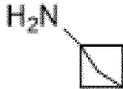
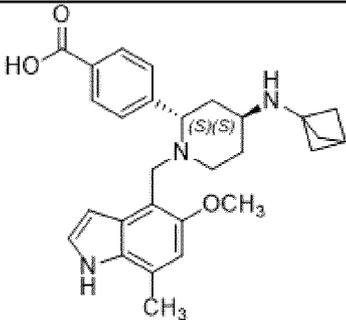
[000879] **Стадия 3.** Получение метил-4-((2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору бензил(2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,07 М) добавляли палладий на угле, 10 вес. % (0,052 экв.), и смесь продували с помощью N₂. На колбу устанавливали баллон, содержащий газообразный H₂, содержимое продували и смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 20-25°C в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 425 (M+1)⁺.

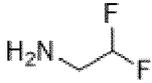
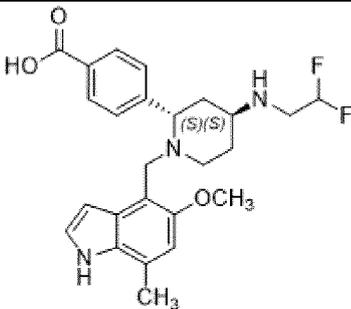
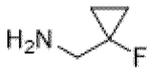
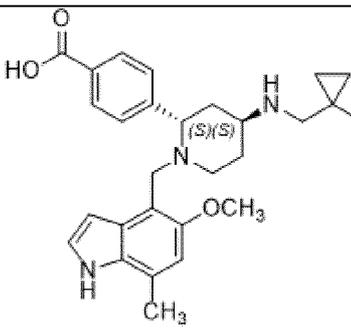
[000880] **Стадия 4.** Получение *трет*-бутил-4-(((2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-((2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензоата (1,0 экв.) в DCE (0,10 М) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,0 экв.) и молекулярные сита с размером пор 0,3 Å. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 60 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 64 часов при 20-25°C. Реакцию гасили водой, затем смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-100% этилацетата в гексанах в качестве градиента. Фракции основного пика, элюируемые при 65% этилацетата, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 91%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 698 (M+1)⁺.

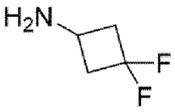
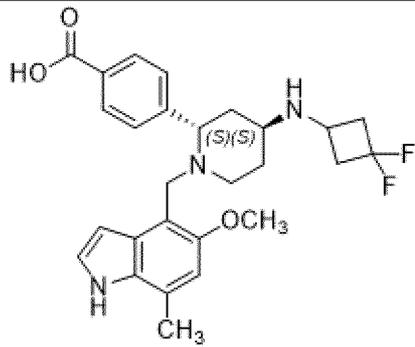
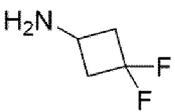
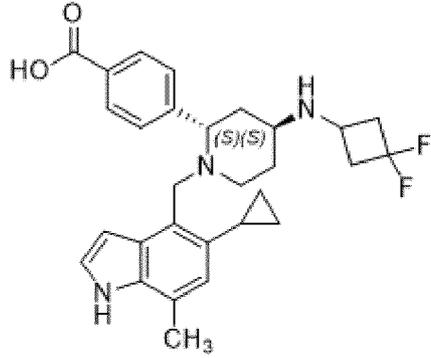
[000881] **Стадия 5.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К *трет*-бутил-4-(((2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилату (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,06 М) добавляли трифторуксусную кислоту (18 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в THF/MeOH (1:1, об./об.) (0,03 М). Добавляли раствор 1 М водного раствора гидроксида лития (14 экв.)

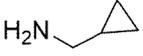
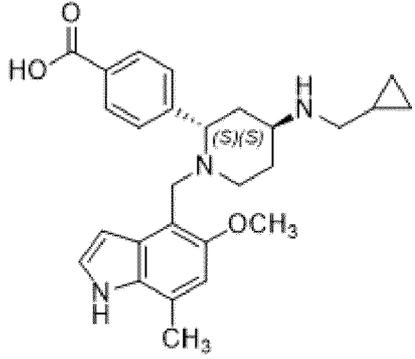
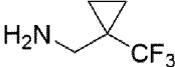
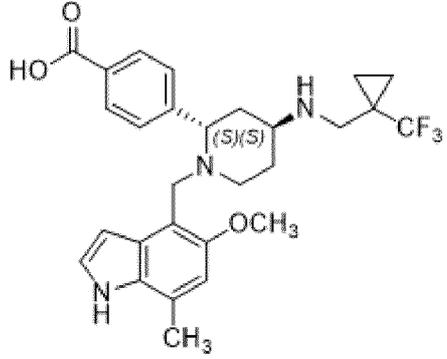
и раствор перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (выход 67%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 7,88 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,42 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,23 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 6,48 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,83-2,68 (m, 3H), 2,41 (m, 7H), 2,17 (dd, *J*=9,5, 3,9 Гц, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 2H). LCMS (ESI) масса/заряд 484 (M+1)⁺.

[000882] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 19**, заменяя 3,3-дифторциклобутанамин соответствующими коммерчески доступными аминами в таблице на стадии 1.

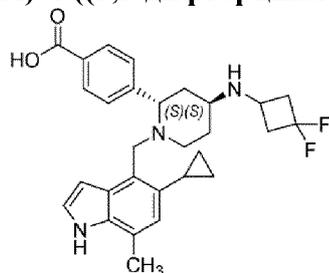
Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 20		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(циклобутиламино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	447,25	448 (M+1)
Пример 21		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	459,25	460 (M+1)

<p>Пример 22</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((2,2-дифторэтил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₄-MeOD): δ 8,32 (br s, 1H), 8,21 (br d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,73 (br d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,33 (br d, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 6,16-5,84 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,35 (br d, <i>J</i>=12,8 Гц, 1H), 4,17 (br d, <i>J</i>=12,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,20 (br s, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H).</p>	<p>457,22</p>	<p>458 (M+1)</p>
<p>Пример 23</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(((1-фторциклопропил)метил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 7,85</p>	<p>465,57</p>	<p>466 (M+1)</p>

		(d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 6,42 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,88 (M, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,51 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 0,94 (dd, $J=19,2, 6,1$ Гц, 2H), 0,69 (d, $J=8,8$ Гц, 2H).		
Пример 24		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	483,56	484 (M+1)
Пример 25		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-циклопропил-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	493,60	494 (M+1)

<p>Пример 26</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((циклопропилметил)амино)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	447,58	448 (M+1)
<p>Пример 27</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	515,58	516 (M+1)

Пример 25. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 25

[000883] **Стадия 1.** Получение бензил(2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. Раствор гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (1,5 экв.), и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,5 экв.), и бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата **(промежуточное**

соединение Н, 1,0 экв.) в DCE (0,58 M) перемешивали с молекулярными ситами с размером пор 0,3 Å в течение 1 часа при 45°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение еще 18 часов. Реакцию гасили водой, экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ с применением фазоразделителя и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-5% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве градиента. Фракции минорного пика, соответствующие минорному диастереомеру, элюируемые при 3% MeOH в CH₂Cl₂, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (выход 27%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 459 (M+1)⁺.

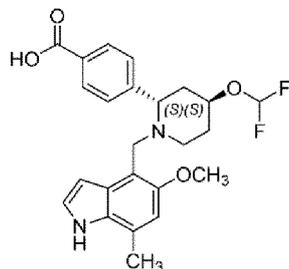
[000884] **Стадия 2.** Получение метил-4-((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору бензил(2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,4 M) добавляли палладий на угле, 15 вес. % (10% Pd на угле), и смесь продували с помощью N₂. На колбу устанавливали баллон, содержащий газообразный H₂, содержимое продували и смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 23°C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 325 (M+1)⁺.

[000885] **Стадия 3.** Получение *трет*-бутил-5-циклопропил-4-(((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензоата (1,5 экв.) в MeCN (0,4 M) добавляли *трет*-бутил-5-циклопропил-4-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,0 экв.) и молекулярные сита с размером пор 0,3 Å. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 62 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 23°C. Реакционную смесь гасили водой, затем смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-60% этилацетата в гексанах в качестве градиента. Фракции основного пика объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла (выход 48%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 608 (M+1)⁺.

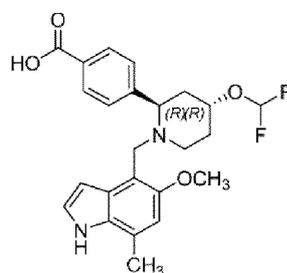
[000886] **Стадия 4.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-циклопропил-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К *трет*-бутил-5-циклопропил-4-(((2*S*,4*S*)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилату (1,0 экв.) в THF/MeOH (1:1, об./об.) (0,15 M). Добавляли 1 M водный раствор гидроксида лития (5,0 экв.) и раствор перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подкисляли до pH ~2 путем добавления муравьиной кислоты. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с

обращенной фазой на колонке C18, элюируя с применением смеси 10-100% MeCN в воде+0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента. Фракции основного пика, элюируемые при 45% MeCN, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 62%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 494 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 10,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,24 (t, J=2,7 Гц, 1H), 6,56 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,76 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,46 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,85 (t, J=3,4 Гц, 1H), 2,76 (dt, J=13,2, 8,3, 3,8 Гц, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (td, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 1,85 (t, J=13,1 Гц, 1H), 1,70 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,53 (d, J=8,9 Гц, 2H), 0,82 (dp, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 0,67 (dq, J=9,9, 5,2 Гц, 1H), 0,52 (dq, J=13,1, 8,0, 6,2 Гц, 1H), 0,17 (h, J=4,8 Гц, 1H).

Примеры 28 и 29. Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты и 4-((2*R*,4*R*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 28



Пример 29

[000887] **Стадия 1.** Получение (±)-бензил(*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и находящуюся в атмосфере N₂, добавляли (±)-бензил(*транс*)-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение I**, 1,0 экв.), йодид меди(I) (0,2 экв.) и MeCN (0,2 М). Смесь нагревали до 50°C с применением масляной бани и к нагретой смеси добавляли 2-(фторсульфонил)дифторуксусную кислоту (2,0 экв.) с помощью шприцевого насоса в течение 1 ч. Анализ LCMS показал образование продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в делительную воронку, содержащую насыщ. водный раствор Na₂CO₃ (2,0 объема), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 1 объем). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 объем), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением смеси от 100:0 до 40:60 гексаны:EtOAc в качестве градиента, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (выход 53%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 420 (M+1)⁺.

[000888] **Стадия 2.** Получение (±)-метил-4-((*транс*)-4-(дифторметокси)пиперидин-2-ил)бензоата. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и находящуюся в атмосфере N₂, добавляли (±)-бензил(*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), EtOAc (0,15 М) и 10 вес. %

палладий на угле. Колбу сначала дегазировали с помощью N_2 , затем на нее устанавливали баллон, заполненный газообразным H_2 , и дополнительно дегазировали с помощью H_2 . После барботирования в H_2 в течение 15 минут барботер удаляли и содержимое колбы перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 1 ч. По истечении этого времени анализ LCMS показал полное превращение исходного материала. Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и фильтровали через слой целита, промывали с помощью CH_2Cl_2 (3 объема). Полученный прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 286 ($M+1$)⁺.

[000889] **Стадия 3.** Получение (\pm)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и находящуюся в атмосфере N_2 , добавляли (\pm)-метил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)пиперидин-2-ил)бензоат (1,0 экв.), *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,3 экв.), DCE (0,29 M) и молекулярные сита с размером пор 3 Å. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч. и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,5 экв.) и смесь нагревали в течение 18 ч. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и дихлорметаном и фильтровали через слой целита на пластиковой воронке с пористым стеклянным фильтром. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией с обращенной фазой с применением колонки C18, элюируя с применением смеси от 95:5 до 20:80 $H_2O:MeCN+0,1\%$ муравьиной кислоты в качестве градиента, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (выход 66%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 559 ($M+1$)⁺.

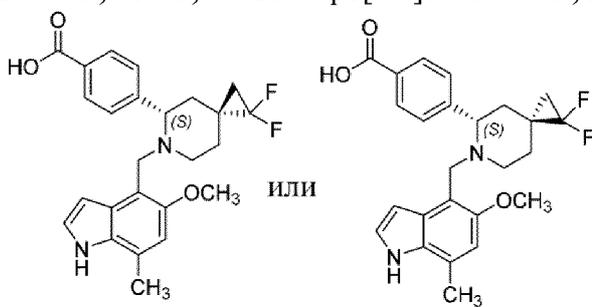
[000890] **Стадия 4.** Разделение энантиомеров, представляющих собой (2*S*,4*S*)- и (2*R*,4*R*)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат. Рацемическое соединение, представляющее собой (\pm)-*трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат, разделяли на каждый энантиомер с применением хиральной колоночной хроматографии SFC с элюированием на колонке ChiralPak IG с 5% - 60% MeOH в качестве градиента. Первый пик элюировали через 3,7 мин. и второй пик элюировали через 4,2 мин., оба с чистотой >99% э. и. Оба соединения концентрировали по отдельности и лиофилизировали с получением белого твердого вещества (выход 37% и выход 29% соответственно).

[000891] **Стадия 5.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-(дифторметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли демонстрирующее первый пик элюируемое соединение, представляющее собой *трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-

карбоксилат (1,0 экв.), THF:MeOH (1:1 об./об., 0,2 М) и 1,0 М водный раствор LiOH (3,0 экв.). Смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч., после чего анализ LCMS показал полное превращение исходного материала с получением **примера 28** (выход 92%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d₄-MeOD): δ 12,86 (bs, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (t, J_{F-H}=76 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (s 1H), 4,39 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,23 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H). LCMS (ESI) масса/заряд 445 (M+1)⁺.

[000892] С применением аналогичной процедуры второй элюируемый энантиомер, представляющий собой *трет*-бутил-4-(((*транс*)-4-(дифторметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат, гидролизовали и очищали с получением белого твердого вещества, соответствующего **примеру 29** (выход 89%). LCMS (ESI) масса/заряд 445 (M+1)⁺.

Пример 30. Получение 4-((3*R*,5*S*)- или ((3*S*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты



Пример 30

[000893] **Стадия 1.** Получение бензил-(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. К охлажденной (-20°C) суспензии бромида метилтрифенилфосфония (1,5 экв.) в THF (0,33 М) в высушенной пламенем колбе в атмосфере азота добавляли LiHMDS (1,0 М раствор в THF, 1,5 экв.). Через 90 минут при этой температуре добавляли раствор бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение Н**, 1,0 экв.) в THF (1,09 М). Реакционную смесь медленно нагревали до 23°C и перемешивали в течение 18 часов. Температуру повышали до 50°C и смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество LiHMDS (1,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 4 часов при 50°C. Температуру снижали до 20-25°C и смесь перемешивали в течение еще 18 часов. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента. Фракции основного пика, элюируемые при 45% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла (выход 13%). LCMS (ESI) масса/заряд 366 (M+1)⁺.

[000894] **Стадия 2.** Получение бензил(5*S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. К раствору бензил(*S*)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,29 М)

в толстостенной стеклянной трубке добавляли NaI (2,2 экв.) и триметил(трифторметил)силан (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 1 часа. После охлаждения добавляли дополнительное количество NaI (2,2 экв.) и триметил(трифторметил)силана (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 115°C в течение еще одного часа. После охлаждения добавляли дополнительное количество триметил(трифторметил)силана (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 115°C в течение еще одного часа. Реакционную смесь охлаждали, наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 30-90% EtOAc в гексанах в качестве градиента. Фракции первого пика, элюируемые при 44% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 64%) в виде одного диастереомера. LCMS (ESI) *масса/заряд* 416 (M+1)⁺.

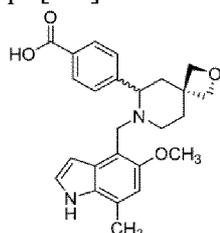
[000895] **Стадия 3.** Получение метил-4-((5*S*)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензоата. К раствору бензил(5*S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,19 M) добавляли палладий на угле, 10 вес. % (0,038 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 10 минут и затем на колбу устанавливали баллон, содержащий газообразный H₂. Содержимое дегазировали и смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 20-25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 92%), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 282 (M+1)⁺.

[000896] **Стадия 4.** Получение *трет*-бутил-4-(((5*S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-((5*S*)-1,1-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензоата в DCE (0,17 M) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,1 экв.) и молекулярные сита с размером пор 3 Å. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут. По истечении этого времени добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 часов при 20-25°C. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды, затем смесь наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением единственного диастереомера, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента. Фракции пика, элюируемые при 55% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 81%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 555 (M+1)⁺.

[000897] **Стадия 5.** Получение 4-((3*R*,5*S*)- или ((3*S*,5*S*)-1,1-дифтор-6-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)бензойной кислоты. Раствор *трет*-бутил-4-(((5*S*)-1,1-дифтор-5-(4-(метоксикарбонил)фенил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата в 1 M водном растворе LiOH/THF/MeOH (5 экв. LiOH, об./об./об., 1/1/1) нагревали при 70°C и перемешивали в

течение 3 часов, затем нагревали до 80°C и перемешивали в течение еще 1 часа. Реакционную смесь охлаждали с получением указанного в заголовке соединения в виде единственного диастереомера (выход 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 10,84 (t, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,26 (t, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 6,44 (dd, *J*=3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,84 (dd, *J*=11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,46-2,37 (m, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,49 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 1,36 (d, *J*=13,4 Гц, 1H), 1,24 (q, *J*=10,1, 7,5 Гц, 2H). LCMS (ESI) масса/заряд 441,5 (M+1)⁺.

Пример 31. Получение (±)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты



Пример 31
(±)

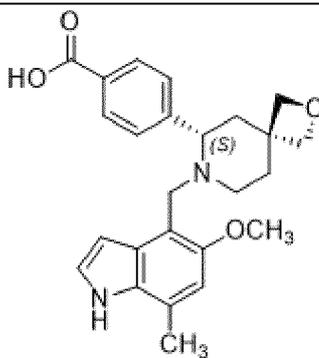
[000898] **Стадия 1.** Получение (±) *трет*-бутил-4-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата. К раствору *трет*-бутил-4-йодбензоата (1,5 экв.) в диэтиловом эфире (0,25 М) в атмосфере азота и охлажденному на бане сухой лед/ацетон, доведенной до -40°C, добавляли по каплям хлор(изопропил)магний•хлорид лития (1,5 экв., 1,3 М в THF). Эту смесь перемешивали на охлаждающей бане сухой лед/ацетон, доведенной до температуры от -35 до -40°C, путем постепенного добавления сухого льда в охлаждающую баню в течение 2 часов. К раствору 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (1,0 экв.) в диэтиловом эфире (0,25 М) в атмосфере азота и охлажденному на бане сухой лед/ацетон при -78°C добавляли бутиллитий (1,0 экв., 1,6 М в гексанах) и реакционную смесь перемешивали на охлаждающей бане сухой лед/ацетон в течение 10 минут. К этой смеси добавляли 2,2,2-трифторацетофенон (1,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 минут при -78°C. К этой реакционной смеси добавляли через канюлю раствор полученного комплекса магния в течение 5 минут. Наконец, добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали на охлаждающей бане с влажным льдом (от 0 до 4°C) в течение 30 минут и затем нагревали до 20-25°C в течение 1 часа. Эту смесь разбавляли водой и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C18, элюируя с применением градиента 0-50% MeCN в воде, содержащего 0,1% HCO₂H. Фракции основного пика, элюируемые при 35% MeCN в воде, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением камеди (выход 6%).

[000899] **Стадия 2.** Получение (±) *трет*-бутил-4-((6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору *трет*-бутил-4-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-

ил)бензоата в дихлорэтано (0,12 М) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,3 экв.) и молекулярные сита с размером пор 3 Å. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 20-25°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,50 экв.) и реакцию перемешивали в течение 24 часов при 20-25°C. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды, затем смесь наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением градиента 0-100% этилацетата в гексанах. Фракции основного пика, элюируемые при 80% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 51%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 577 (M+1)⁺.

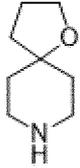
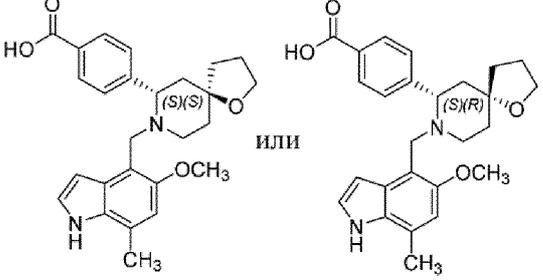
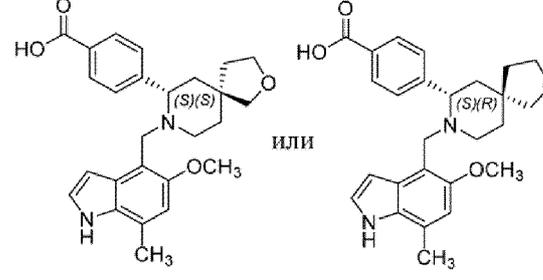
[000900] **Стадия 3.** Получение (±)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-4-((6-(4-*трет*-бутоксикарбонил)фенил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в смеси 1:1 об./об. THF/MeOH (0,10 М) добавляли 1 М водный раствор LiOH (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, затем 80°C в течение 5 часов. Добавляли дополнительное количество 1 М водного раствора LiOH (5,0 экв.) и реакцию перемешивали при 80°C в течение еще 3 часов (выход 53%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,64 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,22 (t, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 4,50 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,15 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,65 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 1,85 (t, *J*=14,1 Гц, 2H), 1,63 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,43 (t, *J*=12,8 Гц, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 421,5 (M+1)⁺.

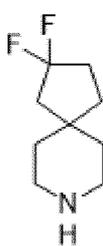
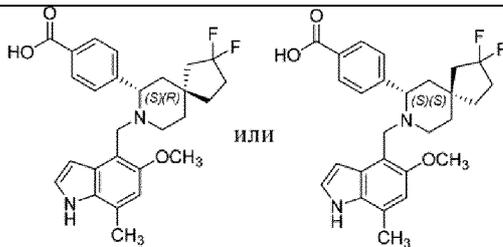
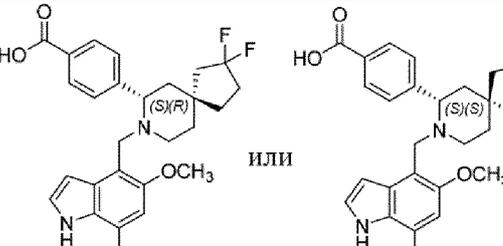
[000901] Следующее соединение получали хиральным разделением вышеуказанной рацемической смеси.

Пример	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 32	 <p>(<i>S</i>)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p>	420,51	421 (M+1)

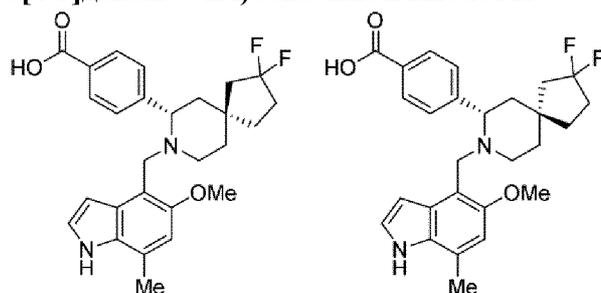
[000902] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 31**, заменяя 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан соответствующими коммерчески

доступными аминами в таблице на стадии 1.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 33		 <p>4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота или 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота</p>	434,22	435 (M+1)
Пример 34		 <p>4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота или 4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота</p>	434,22	435 (M+1)

<p>Пример 35</p> 		 <p>4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота или 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота</p>	468,54	469 (M+1)
<p>Пример 36</p> 		 <p>4-((5<i>R</i>,7<i>S</i>)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота или 4-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота</p>	468,54	469 (M+1)

[000903] **Пример 35 и 36.** Получение 4-((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты и 4-((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты



Пример 35 и 36

[000904] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил-2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-

карбоксилата. В круглодонную колбу загружали гидрохлорид 3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декана (1,0 экв.), CH_2Cl_2 (0,5 М), *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (1,2 экв.) и охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям диизопропилэтиламин (2,5 экв.) и обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры в течение ночи. На следующий день реакционную смесь гасили водой и три раза экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением *трет*-бутил-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (выход 98%).

[000905] **Стадия 2.** Получение (\pm) *трет*-бутил-2,2-дифтор-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. Высушенный пламенем флакон для микроволновой обработки, оснащенный мешалкой, резиновой перегородкой и датчиком температуры в виде иглы, помещали в атмосферу азота, загружали *трет*-бутил-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,0 экв.), *N,N,N,N'*-тетраметилэтан-1,2-диамин (1,3 экв.), THF (0,5 М) и охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Добавляли по каплям *втор*-бутиллитий, 12% (прибл. 1,4 М) в циклогексан/гексан (1,3 экв.), не допуская повышения внутренней температуры выше -70°C , и обеспечивали перемешивание в течение 10 мин. Добавляли по каплям безводный хлорид цинка (1,35 экв.) с поддержанием внутренней температуры ниже -70°C . После полного добавления хлорида цинка обеспечивали перемешивание раствора в течение 5 мин. с последующим удалением бани сухой лед/ацетон, обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и обеспечивали перемешивание смеси в течение дополнительных 10 мин. один раз при комнатной температуре. Добавляли метил-4-йодбензоат (1,4 экв.) и [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладий-дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (0,10 экв.) в виде твердого вещества в потоке азота. Флакон для микроволновой обработки герметично закрывали и нагревали при 65°C в течение 2 часов. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и к реакционной смеси добавляли 5% раствор NH_4OH (0,5 М). Затем реакционную смесь три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента от 0 до 25% EtOAc в гексанах в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (выход 81%).

[000906] **Стадия 3.** Получение гидрохлорида (\pm)-метил-4-(2,2-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоата. *трет*-Бутил-3,3-дифтор-9-(4-метоксикарбонилфенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,0 экв.) и хлористоводородную кислоту 4 М в диоксане (3,7 экв.) перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь ресуспендировали в метаноле и концентрировали *in vacuo* до сухого состояния. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

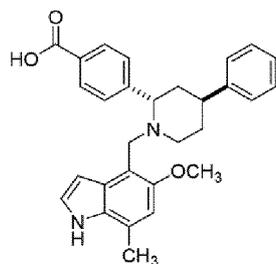
[000907] **Стадия 4.** Получение (\pm) *трет*-бутил-4-((2,2-дифтор-7-(4-

(метоксикарбонил)фенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Гидрохлорид метил-4-(3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-9-ил)бензоата (1,0 экв.), *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилат (1,2 экв.), диизопропилэтиламин (4,0 экв.) и CH_2Cl_2 (0,15 М) нагревали при 40°C в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,0 экв.). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь гасили водой и три раза экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюента от 0 до 25% EtOAc в гексанах в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (выход 96%).

[000908] **Стадия 5.** Получение (\pm) 4-(2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты. *трет*-Бутил-4-[[3,3-дифтор-9-(4-метоксикарбонилфенил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]метил]-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилат (1,0 экв.), THF (0,2 М), метанол (0,2 М), гидроксид лития (5,2 экв., 1 М раствор в воде) нагревали в течение ночи при 65°C. Реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой (8 экв.), летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенную смесь повторно растворяли до гомогенной смеси с DMSO. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением элюента от 15 до 70% воды (0,1% муравьиной кислоты) в ацетонитриле (0,1% муравьиной кислоты) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (выход 77%).

[000909] **Стадия 6.** Получение 4-((5*S*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты и 4-((5*R*,7*S*)-2,2-дифтор-8-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты. Неочищенный материал со стадии 5 разделяли с помощью хиральной хроматографии с применением колонки ChiralPak Ad 4,6 × 150 нм, от 5 до 60% IPA. (Первый пик элюирования) ^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -MeOD): δ 8,16 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (td, $J=14,4, 4,5$ Гц, 2H), 2,18 (tt, $J=14,1, 7,8$ Гц, 3H), 2,02 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,76 (t, $J=7,8$ Гц, 2H). (второй пик элюирования пик) ^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -MeOD): δ 8,16 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,55 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,52-3,35 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38-1,82 (m, 10H).

Пример 37. Получение (\pm)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты



(+/-)-транс
Пример 37

[000910] **Стадия 1.** Получение (\pm) *трет*-бутил-2-(4-цианофенил)-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата. Смесь терефталонитрила (1,0 экв.), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фенилпиперидин-2-карбоновой кислоты (2,0 экв.), 2,4,5,6-тетра(9*H*-карбазол-9-ил)изофталонитрила (0,05 экв.) и K_2HPO_4 (3,0 экв.) в DMSO (0,08 М) дегазировали и продували с помощью N_2 в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов и облучали синим светодиодным светом (365 нм) в атмосфере N_2 . Несколько новых пиков были показаны на LCMS и определяли при бл. 51% необходимого соединения. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали с помощью H_2O , высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 5% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением светло-желтого масла (выход 41%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 307 (M-56+1)⁺.

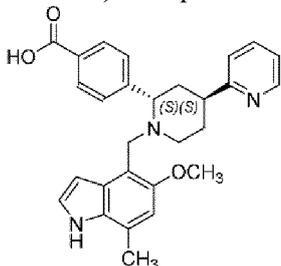
[000911] **Стадия 2.** Получение (\pm)-4-(4-фенилпиперидин-2-ил)бензонитрила. К раствору (\pm)-*трет*-бутил-2-(4-цианофенил)-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,6 М) добавляли TFA (4,5 М). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1,5 часа, после чего с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH=7 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт, представляющий собой 4-(4-фенилпиперидин-2-ил)бензонитрил, получали в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 263 (M+1)⁺.

[000912] **Стадия 3.** Получение (\pm)-*транс-трет*-бутил-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-цианофенил)-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору 4-(4-фенилпиперидин-2-ил)бензонитрила (1,0 экв.) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,05 М) добавляли $ZnCl_2$ (5,0 экв.) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. Затем добавляли твердый $NaBH_3CN$ (3,0 экв.) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. Несколько новых пиков были показаны на LCMS и определяли при бл. 82% необходимого соединения. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водой. Органические слои фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент от 0 до 6% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде желтой камеди (выход 75%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 536 (M+1)⁺.

[000913] **Стадия 4.** Получение (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору (±)-*транс*-*трет*-бутил-4-((-2-(4-цианопенил)-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1,4 М водный раствор KOH/EtOH (15,0 экв. KOH, об./об., 2/5). Смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 40 часов и 120°C в течение 144 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали до 20-25°C и реакционную смесь гасили с помощью смеси 1:1 насыщенный водный раствор KHSO₄:вода до pH ~6. Смесь разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали этилацетатом (выход 62%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (bs, 1H), 8,18 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, *J*=4,4 Гц, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,25 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,30 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 4,12 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38-2,47 (m, 2H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 455 (M+1)⁺.

Пример 38. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиперидин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 38

[000914] **Стадия 1.** Получение (±)-*транс*-бензил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору (±)-*транс*-бензил-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение В**, 1,0 экв.) в THF (0,15 М) медленно добавляли по каплям TBAF (1,0 М, 4,0 экв.) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (петролейный эфир: этилацетат=1:1) определяли, что реагирующего вещества не осталось и образовалось новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью этилацетата (3 ×). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 70% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением желтого масла (выход 85%).

[000915] **Стадия 2.** Получение (±)-*цис*-бензил-4-бром-2-(4-

(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. К смеси (\pm)-*транс*-бензил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) и CBr_4 (3,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,55 М) добавляли PPh_3 (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (петролейный эфир: этилацетат=2:1) определяли, что реагирующего вещества не осталось и образовалось новое пятно. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали этилацетатом (3 \times). Объединенные органические слои высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 40% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением желтого масла (выход 85%).

[000916] **Стадия 3.** Получение (\pm)-*транс*-бензил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. В высушенной в печи колбе (\pm)-*цис*-бензил-4-бром-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), металлический Zn (2,0 экв.) и безводный MgCl_2 (1,0 экв.) в безводном *N, N*-диметилацетамиде (0,091 М) объединяли со смесью NiI_2 (0,10 экв.) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,10 экв.). Систему дегазировали под вакуумом и продували с помощью N_2 несколько раз. Наконец, в колбу добавляли пиридин (1,0 экв.) и 2-бромпиридин (1,0 экв.) и черную суспензию перемешивали в атмосфере N_2 при 20-25°C в течение 16 часов. Несколько пиков наблюдали с помощью LCMS и определяли необходимое соединение. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали этилацетатом (3 \times). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент от 0-70% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали в вакууме с получением бесцветного масла (выход 35%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 431 ($\text{M}+1$)⁺.

[000917] **Стадия 4.** Получение (\pm)-*транс*-метил-4-(4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензоата. К раствору (\pm)-*транс*-бензил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF и MeOH (0,065 М, об./об.=3:2) добавляли Pd на угле (10 вес. %, 0,10 экв.). Систему дегазировали и продували с помощью N_2 с последующим добавлением H_2 и продувкой с помощью газообразного H_2 еще три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 20-25°C в течение 2 часов. С помощью анализа TLC (дихлорметан:метанол=10:1) определяли, что реагирующего вещества не осталось на тот момент. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Необходимый продукт получали без дополнительной очистки в виде бесцветного масла (выход 94%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 297 ($\text{M}+1$)⁺.

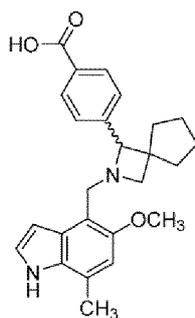
[000918] **Стадия 5.** Получение (\pm)-*транс-трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору (\pm)-*транс*-метил-4-(4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензоата

(1,0 экв.), *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,034 M) добавляли ZnCl₂ (3,0 экв.). Раствор перемешивали при 50°C в течение 2 часов в атмосфере N₂, после чего добавляли NaBH₃CN (4,0 экв.) и суспензию перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. С помощью TLC (дихлорметан:метанол=10:1) определяли, что образовалось новое пятно и реагирующего вещества не осталось. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 ×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент от 0 до 7% метанола в дихлорметане в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали в вакууме с получением бесцветного масла (выход 31%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 570 (M+1)⁺.

[000919] **Стадия 6.** Получение (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору (±)-*транс*-*трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1 M водный раствор LiOH/THF/MeOH (10,0 экв. LiOH, об./об./об., 1/1/1). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O, затем промывали этилацетатом. pH водного слоя регулировали до pH~7 с применением 1,0 M водного раствора HCl и затем экстрагировали бутанолом (3 ×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (выход 30%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 456 (M+1)⁺.

[000920] **Стадия 7.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. Энантиомеры (±)-*транс*-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (**пример 37**, 1,0 экв.) разделяли с помощью хиральной SFC хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: [0,1% NH₃H₂O в EtOH] (45%), В: scCO₂ (55%) с получением 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (выход 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,69 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,62 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,48 (d, *J*=8 Гц, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, *J*=3 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,12 (d, *J*=13 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,45 (m, 2H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 456 (M+1)⁺.

Пример 39. Получение (±)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензойной кислоты



Пример 39
(±)

[000921] **Стадия 1.** Получение (±)-*tert*-бутил-1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата. Смесь метил-4-цианобензоата (1,0 экв.), 2-*tert*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[3.4]октан-3-карбоновой кислоты (1,5 экв.), K_2HPO_4 (3,0 экв.), 2,4,5,6-тетра(9*H*-карбазол-9-ил)изофталонитрила (4-CzIPN, 0,05 экв.) в DMSO (0,03 M) дегазировали, и продували с помощью N_2 (3 раза), и затем смесь перемешивали при 20-25°C в течение 18 часов в атмосфере N_2 при облучении синим светодиодным светом (365 нм). Несколько новых пиков наблюдали с помощью LCMS и определяли при бл. 52% необходимого соединения. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением бесцветного масла (выход 49%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 290 (M-56+1)⁺.

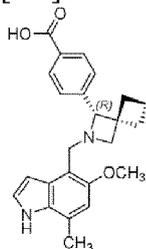
[000922] **Стадия 2.** Получение (±)-метил-4-(2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензоата. Раствор *tert*-бутил-3-(4-метоксикарбонилфенил)-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,03 M) и TFA (0,1 M) перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа, после чего с помощью анализа LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт, представляющий собой метил-4-(2-азаспиро[3.4]октан-3-ил)бензоат, получали в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000923] **Стадия 3.** Получение (±)-*tert*-бутил-5-метокси-4-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-(2-азаспиро[3.4]октан-3-ил)бензоата (1,0 экв.) и *tert*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилата (1,5 экв.) в MeOH (0,03 M) добавляли тетраизопропоксититан (4,0 экв.). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. По истечении этого времени добавляли $NaBH_3CN$ (2,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Несколько новых пиков наблюдали с помощью LCMS и определяли при бл. 60% необходимого соединения. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением бесцветного масла (выход 54%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 519

(M+1)⁺.

[000924] **Стадия 4.** Получение соли (±)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-ил)бензойной кислоты с муравьиной кислотой. К раствору *трет*-бутил-5-метокси-4-[[3-(4-метоксикарбонилфенил)-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-7-метилиндол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (3,0 экв. LiOH, об./об./об., 1/1/1). Смесь нагревали при перемешивании при 70°C в течение 2 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали до 20-25°C и реакцию гасили с помощью разбавленной уксусной кислоты до pH ~5 с получением указанного в заголовке продукта (выход 47%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d₄-MeOD): δ 8,38 (bs, 0,5H), 7,93 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,35 (d, *J*=4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=8 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (d, *J*=8 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,69 (q, *J*=12 Гц, 2H), 4,14 (d, *J*=8 Гц, 1H), 3,95 (d, *J*=12 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 4H), 1,24-1,29 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 405 (M+1)⁺.

Пример 40. Получение (*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты



Пример 40

[000925] **Стадия 1.** Получение (±)-*трет*-бутил-1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата. Смесь метил-4-цианобензоата (1,0 экв.), 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоновой кислоты (2,0 экв.), 2,4,5,6-тетра(9*H*-карбазол-9-ил)изофталонитрила (4-CzIPN, 0,05 экв.) и K₂HPO₄ (3,0 экв.) в DMSO (0,06 М) дегазировали и продували с помощью N₂ в течение 30 мин. Смесь облучали синим светодиодным светом (365 нм) в атмосфере N₂ при перемешивании при 20-25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали с помощью H₂O, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Неочищенный продукт, представляющий собой *трет*-бутил-1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат, получали в виде желтой камеди, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 276 (M-56+1)⁺.

[000926] **Стадия 2.** Получение (±)-метил-4-(2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензоата. К раствору *трет*-бутил-1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,3 М) добавляли TFA (2,7 М). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, после чего с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~7.

Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент от 0% до 4% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве градиента). Неочищенный продукт, представляющий собой метил-4-(2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензоат, получали в виде желтой камеди, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 231 ($\text{M}+1$)⁺.

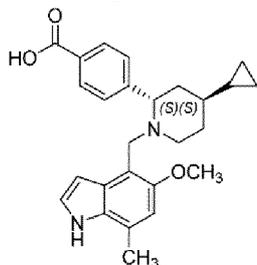
[000927] **Стадия 3.** Получение (\pm) *трет*-бутил-5-метокси-4-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-4-(2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензоата (1,0 экв.) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,07 М) добавляли ZnCl_2 (5,0 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Затем добавляли твердый NaBH_3CN (3,0 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 40 часов. Несколько новых пиков наблюдали с помощью LCMS и определяли прибл. 42% необходимого соединения. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент от 0 до 6% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве градиента). Неочищенный продукт получали в виде желтой камеди, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 505 ($\text{M}+1$)⁺.

[000928] **Стадия 4.** Получение (\pm)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-5-метокси-4-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 1,5 М водный раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (13,0 экв. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, об./об./об., 3/2/2). Смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 1,5 часа. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали до 20-25°C и реакционную смесь гасили разбавленной уксусной кислотой до pH~6. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18; подвижная фаза: от 23% до 53% CH_3CN в воде+0,225% муравьиной кислоты в качестве градиента в течение 6 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (соль муравьиной кислоты, выход 41%).

[000929] **Стадия 5.** Получение ((*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты. Образец рацемической *трет*-бутил-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)бензойной кислоты (1,0 экв.) разделяли на соответствующие чистые энантиомеры с помощью хиральной SFC хроматографии (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 30% А, [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH], 70% В, scCO_2) с получением ((*R*)-4-(2-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-

ил)бензойной кислоты (выход 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,92 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,53-4,61 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 391 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 41. Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 41

[000930] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил(*S*)-4-((4-(2-(метитилсульфонил)гидразоно)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. В реакционный флакон добавляли *трет*-бутил(*S*)-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (**промежуточное соединение G**, 1,0 экв.) и метанол (0,5 М). Добавляли твердый 2,4,6-триметилбензолсульфоногидразид (1,0 экв.) и смесь перемешивали при 20-25°C и контролировали с помощью LCMS. С помощью анализа LCMS определяли завершение реакции через 2 часа. Смесь концентрировали с получением желтой пены, которую дополнительно высушивали в высоком вакууме и применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000931] **Стадия 2.** Получение *трет*-бутил-4-(((2*S*)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. В герметично закрытый реакционный флакон в атмосфере азота добавляли карбонат цезия (3 экв.), *трет*-бутил(*S*)-4-((4-(2-(метитилсульфонил)гидразоно)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (4,0 экв.) и хлорбензол (0,3 М). Смесь продували азотом в течение 5 минут, затем нагревали до 100°C в течение 5 часов. По истечении этого времени с помощью LCMS определяли образование продукта, представляющего собой бороновую кислоту. Смесь охлаждали до 20-25°C, фильтровали через целит, промывали с помощью CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток разбавляли хлорбензолом (0,3 М) и обрабатывали 4-*трет*-бутилкатехолом (10 экв.). Смесь нагревали до 80°C и контролировали наличие продукта протодоборирования. С помощью LCMS определяли образование продукта через 3 часа. Смесь концентрировали с удалением большей части хлорбензола. Полученный желтый остаток загружали на картридж из силикагеля для предварительной обработки и высушивали под вакуумом. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением смеси от 100:0 до

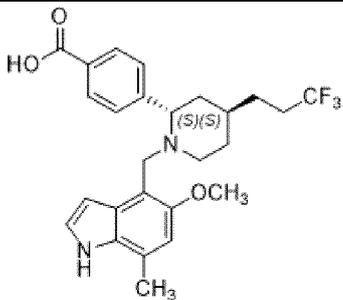
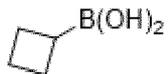
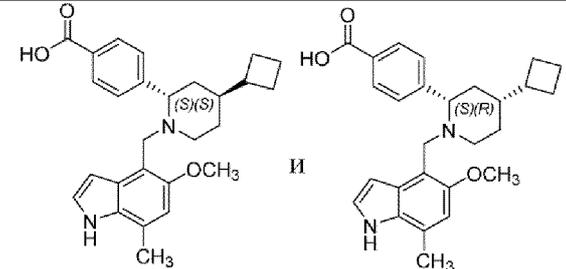
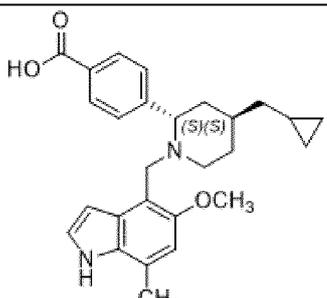
0:100 гексаны:EtOAc в качестве градиента, фиксировали все пики. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением светло-желтого масла (выход 46%).

[000932] **Стадия 3.** Получение 4-((2*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. В реакционный флакон добавляли *трет*-бутил-4-(((2*S*)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,0 экв.), 1 М водный раствор LiOH (3,0 экв.) и THF/MeOH (об./об., 1/1, 0,3 М). Полученную суспензию нагревали до 60°C при перемешивании и контролировали с помощью LCMS. С помощью анализа LCMS определяли завершение гидролиза через 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и гасили с помощью конц. муравьиной кислоты до pH~2. Смесь концентрировали и загружали на картридж C18 для предварительной обработки с обращенной фазой. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой на колонке C18, элюируя с применением смеси от 90:10 до 0:100 вода:MeCN+0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента, фиксировали все пики. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого порошка (выход 95%). С помощью анализа хиральной HPLC определяли, что указанный в заголовке продукт представляет собой смесь диастереомеров.

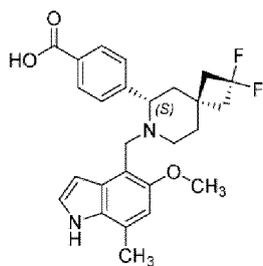
[000933] **Стадия 4.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. Диастереомерную смесь 4-((2*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты, полученную выше, очищали на каждый диастереомер и чистый энантиомер с применением хиральной препаративной колоночной HPLC хроматографии при следующих условиях: колонка Phenomenex Lux Cellulose-4, 10 × 250 мм, 5 мм; элюенты 55% MeOH+10 mM формиат аммония/45% scCO₂; скорость потока 10 мл/мин.; длина волны 254 нм. Полученные фракции первого пика элюирования объединяли и лиофилизировали с получением 4-((2*S*,4*S*)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (99% э. и.) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 12,84 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,70 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,25 (t, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (t, *J*=2,5 Гц, 1H), 5,15 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 3,22-3,11 (m, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 6H), 0,91 (t, *J*=7,5 Гц, 3H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 419 (M+H)⁺.

[000934] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 41**, заменяя циклопропилбороновую кислоту соответствующим пиразолом в таблице на второй стадии.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)

Пример 42		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	474,52	475 (M+1)
Пример 43		 <p>смесь диастереомеров</p> <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота и 4-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	432,24	433 (M+1)
Пример 44		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(циклопропилметил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	432,56	433 (M+1)

Пример 45. Получение (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты



Пример 45

[000935] **Стадия 1.** Получение бензил-(*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К раствору бензил-(*S*)-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (**промежуточное соединение J**, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,3 М) при 0°C добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (3,0 экв.) в течение 1 часа с использованием шприцевого насоса. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем добавления по каплям насыщенного водного насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, органический слой отделяли и водный слой дополнительно три раза экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , концентрировали при пониженном давлении, наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах. Фракцию основного пика, элюируемую при 82% EtOAc в гексанах, концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (выход 53%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 430 ($\text{M}+1$)⁺.

[000936] **Стадия 2.** Получение метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата. К раствору бензил-(*S*)-2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 экв.) в метаноле (0,06 М) добавляли палладий на угле (10 вес. %, 0,02 экв.). Колбу продували с помощью N_2 с последующей продувкой с помощью H_2 и смесь перемешивали в атмосфере H_2 при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество палладия на угле (10 вес. %, 0,02 экв.) и реакцию перемешивали при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (выход 96%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 296 ($\text{M}+1$)⁺.

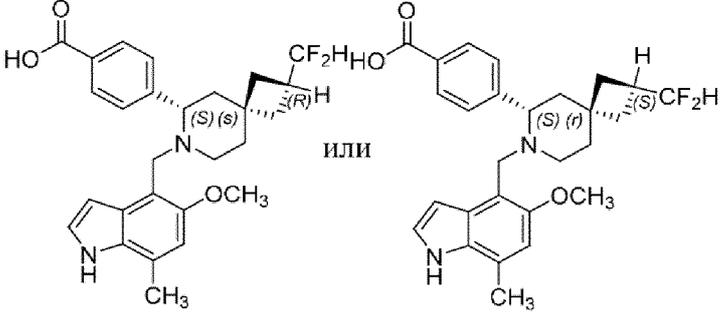
[000937] **Стадия 3.** Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К раствору метил-(*S*)-4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (1,0 экв.) в DCE (0,15 М) добавляли *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,3 экв.) и молекулярные сита с размером пор 3 Å. Реакционную смесь перемешивали при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид

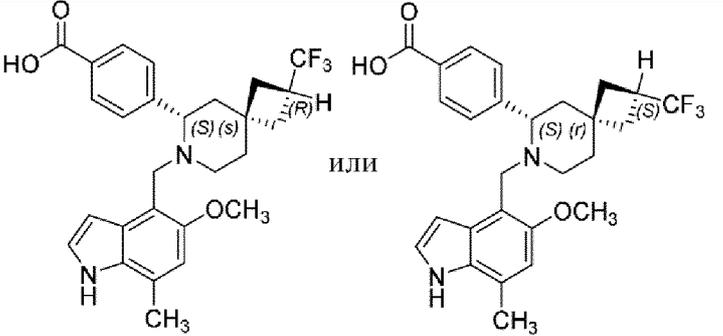
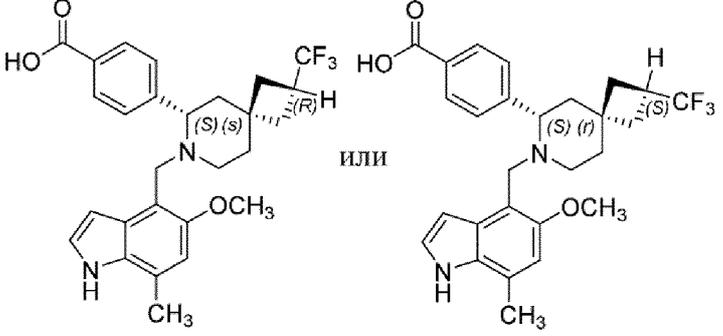
натрия (2,50 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 20-25°C. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды, наносили на картридж из силикагеля для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-100% EtOAc в гексанах в качестве градиента. Фракции пиков, элюируемые при 80% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (выход 80%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 569 (M+1)⁺.

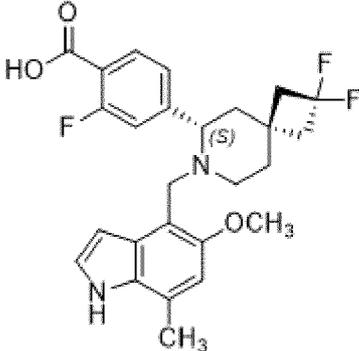
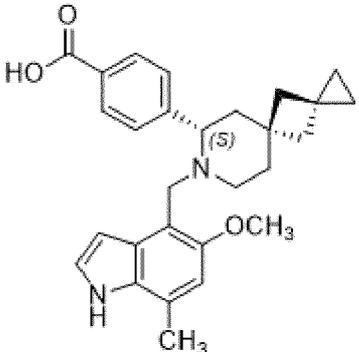
[000938] **Стадия 4.** Получение (*S*)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-((2,2-дифтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в смеси 1:1 об./об. THF/MeOH (0,09 M) добавляли 1 M водный раствор LiOH (5,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли разбавленной муравьиной кислотой, наносили на картридж C18 для предварительной обработки и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой на колонке C18, элюируя с применением 10-100% MeCN в воде в качестве градиента, содержащего 0,1% HCO₂H. Фракции пика, элюируемые при 46% MeCN в воде, объединяли и лиофилизировали с получением светло-розового порошка (выход 63%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,68 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,25 (t, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,16 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,67 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,59 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (t, *J*=13,3 Гц, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,70 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 1,53 (d, *J*=9,5 Гц, 2H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 455 (M+1)⁺.

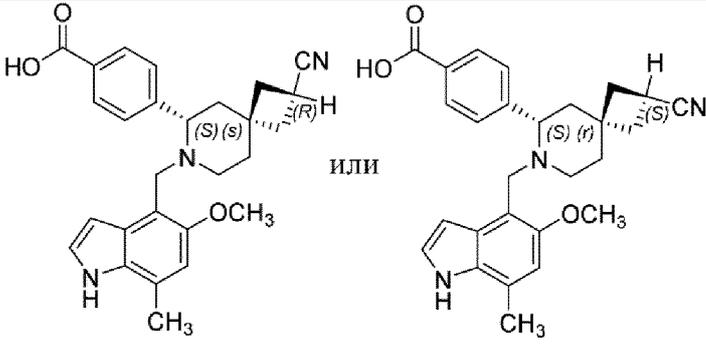
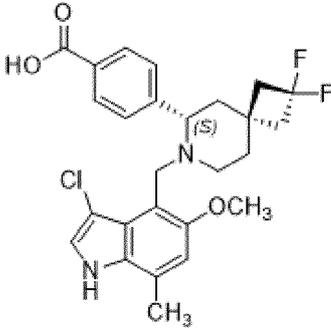
[000939] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению примера 45, где соответствующий кетоновый фрагмент может быть дополнительно функционализирован с применением известных химических способов, описанных в литературе, таких как восстановление кетона, превращение спирта во фтор, добавление кетона с последующим дезоксигенированием или галогенированием индола.

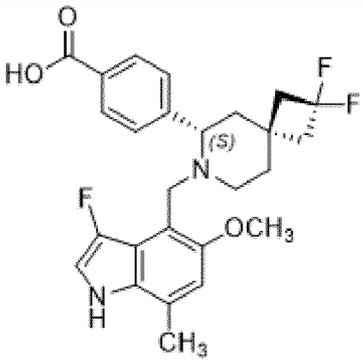
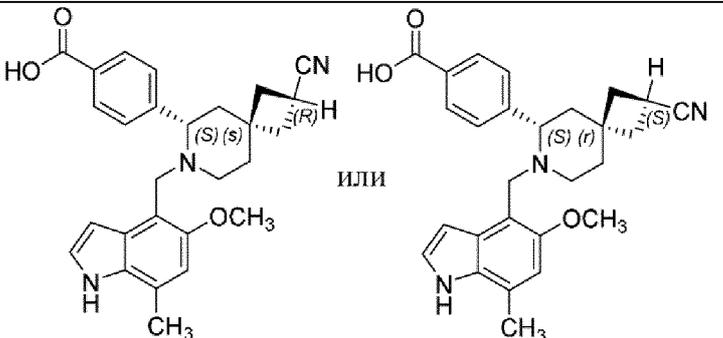
Пример	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 46	<p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-</p>	468,54	469 (M+1)

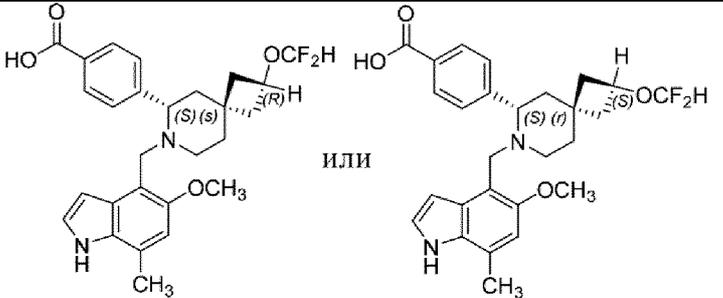
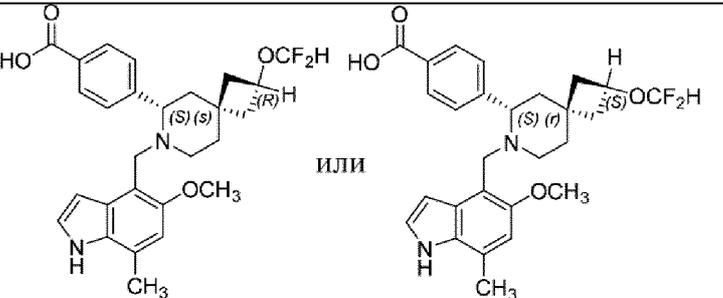
	<p>(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,25 (d, <i>J</i>=3,0 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,27-5,83 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,14 (d, <i>J</i>=12,4 Гц, 3H), 2,64 (d, <i>J</i>=11,0 Гц, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,53 (t, <i>J</i>=12,4 Гц, 1H), 1,37 (t, <i>J</i>=12,6 Гц, 1H).</p>		
<p>Пример 47</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметил)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,24 (d, <i>J</i>=3,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,24-5,81 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,27- 3,15 (m, 3H), 2,58 (d, <i>J</i>=11,4 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (t, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 1,91 (dd, <i>J</i>=26,9, 13,0 Гц, 2H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,63-1,27 (m, 2H).</p>	<p>468,54</p>	<p>469 (M+1)</p>

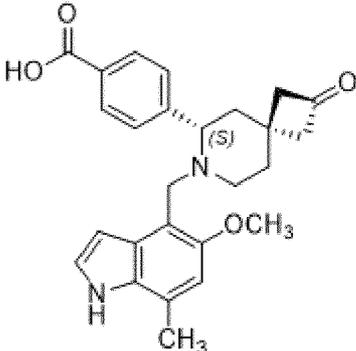
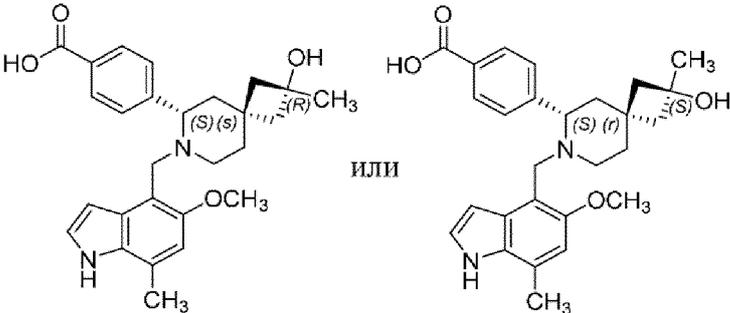
<p>Пример 48</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,6 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i>=7,7 Гц, 2H), 7,25 (d, <i>J</i>=3,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,7 Гц, 2H), 3,14 (d, <i>J</i>=10,5 Гц, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (t, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 1,99 (dt, <i>J</i>=21,0, 11,4 Гц, 2H), 1,82 (p, <i>J</i>=11,6 Гц, 2H), 1,71 (d, <i>J</i>=13,0 Гц, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,39 (t, <i>J</i>=12,6 Гц, 1H).</p>	486,54	487 (M+1)
<p>Пример 49</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-(трифторметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,69 (d, <i>J</i>=7,7 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,9 Гц,</p>	486,54	487 (M+1)

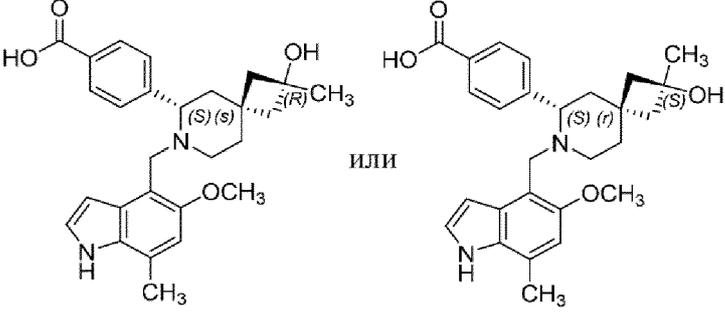
	2H), 3,15 (d, $J=11,4$ Гц, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,86 (dp, $J=31,8, 11,6, 11,2$ Гц, 4H), 1,55 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,49-1,32 (m, 2H).		
Пример 50	 <p>(<i>S</i>)-4-(2,2-дифтор-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-фторбензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₄-MeOD): δ 7,89 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 4,09 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,24 (td, $J=13,3, 3,1$ Гц, 1H), 2,83-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 5H), 2,26 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,91 (d, $J=14,5$ Гц, 1H).</p>	472,51	473 (M+1)
Пример 51	 <p>(<i>S</i>)-4-(8-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-8-азадиспиро[2.1.5⁵.1³]ундекан-7-ил)бензойная кислота</p>	444,57	445 (M+1)

	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,11 (m, 3H), 2,65 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,00 (dt, $J=32,6, 11,0$ Гц, 3H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,47 (dt, $J=14,5, 7,1$ Гц, 1H), 0,46-0,27 (m, 4H).		
Пример 52	 <p>или</p> <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p>	443,55	444 (M+1)
Пример 53	 <p>(<i>S</i>)-4-(7-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, d_4-MeOD): δ 8,11 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,55 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,48-4,14 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 5H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,04 (dt, $J=14,5, 3,4$ Гц, 2H), 1,85 (dd, $J=14,5, 2,9$ Гц, 1H).</p>	488,96	489 (M+1)

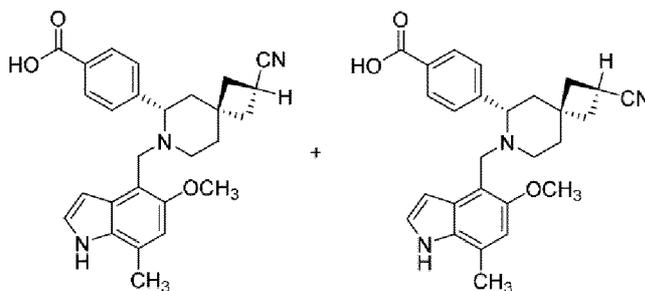
<p>Пример 54</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-(2,2-дифтор-7-((3-фтор-5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₄-MeOD): δ 8,13 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 7,17 (d, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,15 (d, <i>J</i>=12,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 3,18 (dd, <i>J</i>=14,6, 11,5 Гц, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,55-2,39 (m, 5H), 2,28 (d, <i>J</i>=15,4 Гц, 1H), 2,07 (d, <i>J</i>=14,5 Гц, 2H), 1,91 (d, <i>J</i>=14,2 Гц, 1H).</p>	472,51	473 (M+1)
<p>Пример 55</p>	 <p>или</p> <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p>	443,55	444 (M+1)

<p>Пример 56</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (d, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,25 (t, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (t, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 6,46 (dd, <i>J</i>=3,0, 1,9 Гц, 1H), 4,59 (p, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,64 (d, <i>J</i>=12,2 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,14-1,76 (m, 3H), 1,65 (d, <i>J</i>=7,3 Гц, 2H), 1,52 (d, <i>J</i>=13,1 Гц, 1H), 1,39 (t, <i>J</i>=12,4 Гц, 1H).</p>	484,54	485 (M+1)
<p>Пример 57</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-(дифторметокси)-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (t, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,68 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,25 (t, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (t,</p>	484,54	485 (M+1)

	<p>$J=76$ Гц, 1H), 6,44 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,62 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,19 (dd, $J=30,2, 10,9$ Гц, 3H), 2,58 (dd, $J=14,3, 10,1$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (dt, $J=11,9, 6,8$ Гц, 1H), 1,96 (q, $J=12,6, 9,1$ Гц, 1H), 1,82 (dt, $J=12,2, 6,3$ Гц, 2H), 1,72 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,62-1,40 (m, 2H).</p>		
Пример 58	 <p>(<i>S</i>)-4-(7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,83 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (dd, $J=3,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,15 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,87 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,90-1,52 (m, 5H).</p>	432,52	433 (M+1)
Пример 59	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-</p>	502,53	503 (M+1)

	<p>метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота ^1H ЯМР (400 МГц, d_6-DMSO): δ 10,81 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (dd, $J=3,0, 1,9$ Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,20-3,10 (m, 3H), 2,59 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,13-1,34 (m, 7H), 1,21 (s, 3H).</p>		
<p>Пример 60</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>,6<i>S</i>)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-2-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота ^1H ЯМР (400 МГц, d_6-DMSO): δ 10,81 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (dd, $J=3,1, 1,9$ Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,15 (t, $J=11,7$ Гц, 3H), 2,61 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,81 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,63-1,30 (m, 3H), 1,21 (s, 3H).</p>	<p>448,56</p>	<p>449 (M+1)</p>

Пример 52 и 55. Получение 4-((2*R*,4*S*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты и 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-



Пример 52 и пример 55

ил)бензойной кислоты

[000940] **Стадия 1.** Получение (*S*)-бензил-2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К смеси (*S*)-бензил-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (**промежуточное соединение J**, 1,0 экв.) в MeOH (0,01 M) добавляли 2,4,6-триметилбензолсульфоногидразид (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, совместно выпаривали с толуолом с удалением большей части растворителей, затем дополнительно высушивали в высоком вакууме. Полученный неочищенный продукт растворяли в диоксане (0,02 M), обрабатывали с помощью KCN (4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (1 объем) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 1 объем). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением (*S*)-бензил-2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (выход 52%) в виде светло-желтой жидкости. LCMS (ESI) *масса/заряд* 441,1 (M+23)⁺.

[000941] **Стадия 2.** Получение (*S*)-метил-4-(2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата. К раствору (*S*)-бензил-2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 экв.) в EtOAc (0,04 M) добавляли Pd/C (1,0 экв., 10% вес/вес) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и растворитель концентрировали с получением (*S*)-метил-4-(2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (выход 78%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд* 284,9 (M+23)⁺.

[000942] **Стадия 3.** Получение (*S*)-*трет*-бутил-4-((2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К смеси (*S*)-метил-4-(2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензоата (1,1 экв.) в MeOH (0,02 M) добавляли ZnCl₂ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Добавляли NaBH₃CN (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью H₂O (1 объем) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 объем). Объединенные слои концентрировали. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с

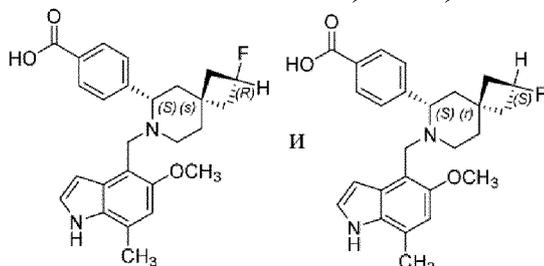
применением 0-100% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента, при этом фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением (*S*)-трет-бутил-4-((2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (выход 56%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) *масса/заряд* 580,1 (M+23)⁺.

[000943] **Стадия 4.** Получение *трет*-бутил-4-(((2*R*,4*S*,6*S*)-2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата и *трет*-бутил-4-(((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. Остаток очищали с помощью препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 5% до 40% MeOH в CO₂+0,05% диэтиламина в качестве градиента в течение 2,5 мин.). Фракции первого пика (вторичный продукт **примера 55**) концентрировали, и лиофилизировали в течение ночи, и переносили на следующую стадию. LCMS (ESI) *масса/заряд* 580,2 (M+23)⁺. Второй пик (вторичный продукт **примера 52**) концентрировали, и лиофилизировали в течение ночи, и переносили следующую стадию. LCMS (ESI) *масса/заряд* 580,2 (M+23)⁺.

[000944] **Стадия 5.** Получение 4-((2*R*,4*S*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты или 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты. К продукту со стадии 4 (1,0 экв.), демонстрирующему первый пик, добавляли 1 М водный раствор LiOH/THF/MeOH (10,0 экв. LiOH, об./об./об., 1/1/1). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь гасили уксусной кислотой до pH~5 и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD; подвижная фаза: от 5% до 40% изопропанола в CO₂+0,05% диэтиламина в качестве градиента в течение 2,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением **примера 55**, представляющего собой 4-((2*R*,4*S*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойную кислоту *или* 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойную кислоту (выход 60%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₄-MeOD): δ 8,14 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,62 (br d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 4,02 (br d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (br d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 444,2 (M+1)⁺. Второй пик, полученный на стадии 4, обрабатывали аналогичным образом с получением **примера 52**, представляющего собой 4-((2*R*,4*S*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойную кислоту *или* 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-циано-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойную кислоту (выход 55%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 10,82 (br s,

1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,59 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,45 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,82-2,11 (m, 5H), 1,36-1,63 (m, 3H).

Пример 61. Получение 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты и 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты



Пример 61
диастереомерная смесь

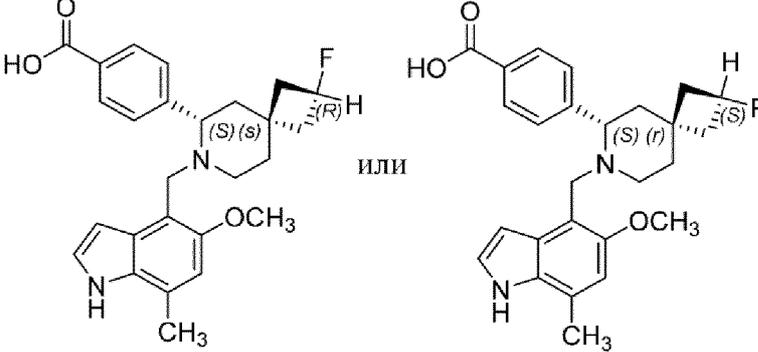
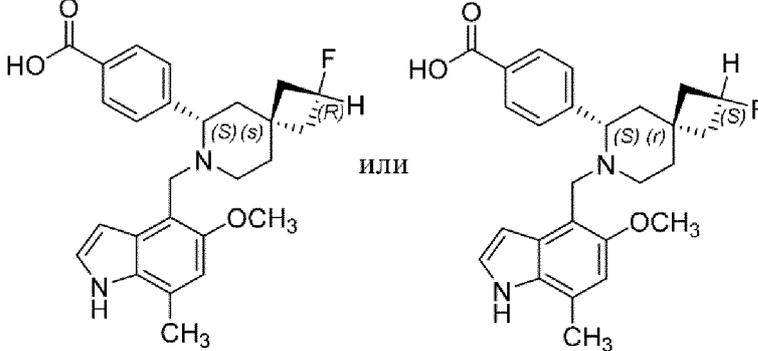
[000945] **Стадия 1.** Получение бензил-(*S*)-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К раствору бензил-(*S*)-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (**промежуточное соединение J**, 1,0 экв.) в смеси 10:1 THF/вода (0,13 М) добавляли борогидрид натрия (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 17 часов. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли этилацетатом и водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества высушивали над безводным MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении, наносили на картридж для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением градиента 0-100% этилацетат/гексаны. Фракции основного пика, элюируемые 100% этилацетатом в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (выход 82%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 410 (M+1)⁺.

[000946] **Стадия 2.** Получение бензил-(*S*)-2-фтор-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. К раствору бензил-(*S*)-2-гидрокси-6-(4-(метоксикарбонил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,5 М) при 0°C добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (2,2 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до 20-25°C и перемешивали в течение 22 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на картридж для предварительной обработки и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением градиента 0-100% этилацетата в гексанах. Фракции основного пика, элюируемые при 82% этилацетата в гексанах, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтого масла (выход 41%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 412 (M+1)⁺.

[000947] **Стадии 3-5** проводили, как описано на стадиях 2-4 **примера 45**, с

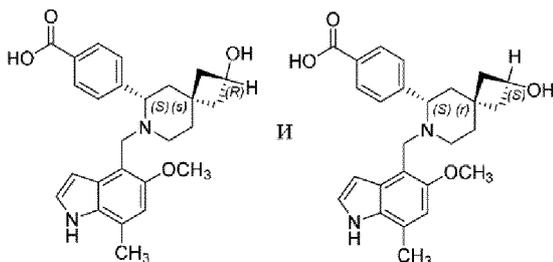
получением (S) -4-(2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты в виде смеси диастереомеров. LCMS (ESI) *масса/заряд* 437 (M+1)⁺.

[000948] Диастереомерную смесь в приведенном выше примере 61 очищали на каждый диастереомер с применением колоночной хроматографии - хиральной препаративной HPLC.

Пример	Структура	MW	MS (ESI+)
<p>Пример 62</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота <i>или</i> 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,25 (t, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (t, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 5,13 (t, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 4,99 (t, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,16 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 2H), 2,64 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 2,42-1,80 (m, 6H), 1,67 (d, <i>J</i>=7,4 Гц, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,35-1,09 (m, 2H), 0,88 (t, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H).</p>	436,53	437 (M+1)
<p>Пример 63</p>	 <p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная</p>	436,53	437 (M+1)

	<p>кислота или 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-фтор-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, <i>d</i>₆-DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,24 (d, <i>J</i>=2,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (d, <i>J</i>=11,7 Гц, 2H), 3,18 (dd, <i>J</i>=18,6, 11,1 Гц, 4H), 2,61 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,90 (d, <i>J</i>=25,8 Гц, 2H), 1,71-1,40 (m, 2H).</p>		
--	--	--	--

Пример 64. Получение 4-((2*R*,4*s*,6*S*)-4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты и 4-((2*S*,4*r*,6*S*)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойной кислоты



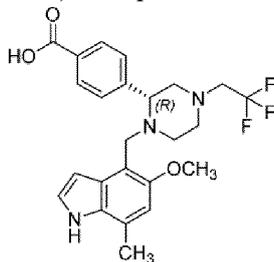
Пример 64
смесь диастереомеров

[000949] Данное соединение получали способом, аналогичным получению примера 61, применяя спирт на стадии 2 и пропуская стадию 3 фторирования.

Пример	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 64	<p>4-((2<i>R</i>,4<i>s</i>,6<i>S</i>)-4-(2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота и 4-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>S</i>)-2-гидрокси-7-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-7-</p>	434,22	435 (M+1)

	азаспиро[3.5]нонан-6-ил)бензойная кислота ¹ H ЯМР (400 МГц, <i>d</i> ₆ -DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 3,14 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 2,62 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H), 1,38 (dt, <i>J</i> =24,0, 12,4 Гц, 4H).		
--	---	--	--

Пример 65. Получение (*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 65

[000950] **Стадия 1.** Получение 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата. Смесь метил-4-цианобензоата (1,0 экв.), 4-((бензилокси)карбонил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (2,0 экв.), 2,4,5,6-тетра(9*H*-карбазол-9-ил)изофталонитрила (CzIPN, 0,05 экв.) и K₂HPO₄ (3,0 экв.) в DMSO (0,06 М) дегазировали и продували N₂ в течение 30 мин. и смесь облучали синим светодиодным светом (365 нм) при перемешивании при 20-25°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Несколько новых пиков идентифицировали с помощью LCMS, при этом обнаружили при бл. 34% необходимого соединения. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали этилацетатом (3 ×). Объединенные органические слои промывали H₂O, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением 0% - 13% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента. Неочищенный продукт получали в виде желтой камеди, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 399 (M-56+1)⁺.

[000951] **Стадия 2.** Получение *трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата. К раствору 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,2 М) добавляли Pd/C (10 вес.%, 0,01 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували с помощью H₂ в общей сложности три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 10°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт в виде

желтой смолы, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 265 (M-56+1)⁺.

[000952] **Стадия 3.** Получение *трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь *трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 экв.), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (4,0 экв.) и EtN(*i*Pr)₂ (6,0 экв.) в диоксане (0,09 M) дегазировали, и три раза продували N₂ и смесь перемешивали при 80°C в течение 40 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 12% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-желтого твердого вещества (выход 67%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 347 (M-56+1)⁺.

[000953] **Стадия 4.** Получение метил-4-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензоата. К раствору *трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,2 M) добавляли TFA (2,7 M). Смесь перемешивали при 10°C в течение 2,5 часов, после чего с помощью LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~7. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт получали в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 303 (M+1)⁺.

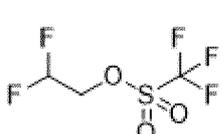
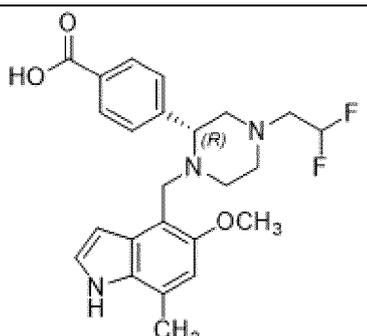
[000954] **Стадия 5.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат. К раствору метил-4-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензоата (1,0 экв.) и *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в MeOH (0,04 M) добавляли ZnCl₂ (5,0 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Затем добавляли твердый NaBH₃CN (3,0 экв.) и смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 40 часов. Несколько новых пиков идентифицировали с помощью анализа LCMS, в том числе прилб. 55% необходимого соединения. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 11% этилацетата в петролейном эфире в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-желтого масла (выход 84%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 576 (M+1)⁺.

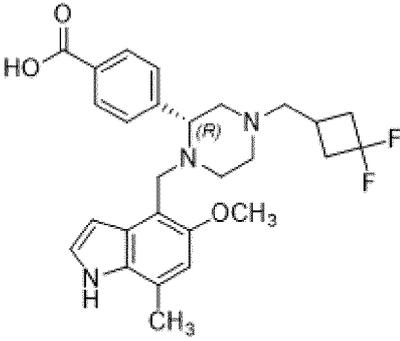
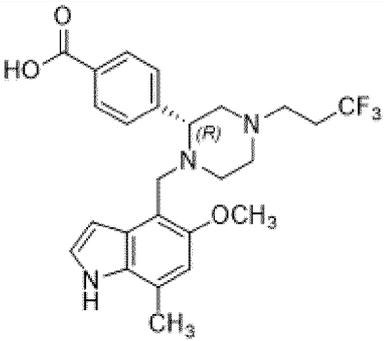
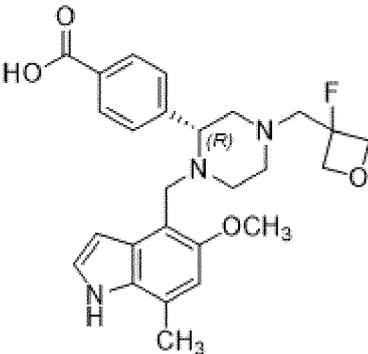
[000955] **Стадия 6.** Получение 4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты. К раствору *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) добавляли 3,0 M водный раствор LiOH·H₂O/THF/MeOH (13,0 экв. LiOH·H₂O, об./об./об., 5/5/3). Смесь нагревали при

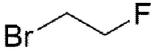
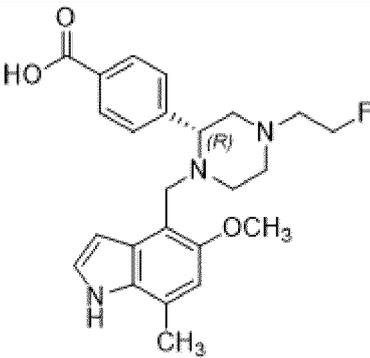
перемешивании при 70°C в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли завершение гидролиза, после чего смесь охлаждали до 20-25°C и гасили разбавленной уксусной кислотой до pH ~6. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Объединенные органические слои фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт получали в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 462 (M+1)⁺.

[000956] **Стадия 7.** Получение (*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты. Рацемический образец *трет*-бутил-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты (1,0 экв.) разделяли на соответствующие чистые энантиомеры с применением хиральной SFC хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 40% А, 0,1% NH₃·H₂O в *i*PrOH; 60% В, scCO₂, с получением продукта, представляющего собой (*R*)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-2-ил)бензойную кислоту (выход 39%). ¹H-ЯМР (соль муравьиной кислоты, 400 МГц, CD₃OD): δ 8,34 (bs, 1H), 8,15 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,69 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,29 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,36 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,21 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,96 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 4H), 3,12 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,05 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,49 (s, 3H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ -71,11(s, 3F). LCMS (ESI) *масса/заряд* 462 (M+1)⁺.

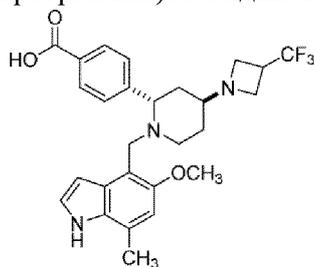
[000957] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 65**, применяя различные алкилирующие средства с пиперазином.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 66		 (<i>R</i>)-4-(4-(2,2,2-дифторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота	443,22	444 (M+1)

<p>Пример 67</p>		 <p>(<i>R</i>)-4-(4-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота</p>	483,23	484 (M+1)
<p>Пример 68</p>		 <p>(<i>R</i>)-4-(1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3,3,3-трифторпропил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота</p>	475,21	476 (M+1)
<p>Пример 69</p>		 <p>(<i>R</i>)-4-(4-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота</p>	467,54	468 (M+1)

<p>Пример 70</p>		 <p>(<i>R</i>)-4-(4-(2-фторэтил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота</p>	425,50	426 (M+1)
-----------------------------	---	--	--------	--------------

Пример 71. Получение (\pm)-*транс*-4-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



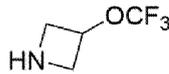
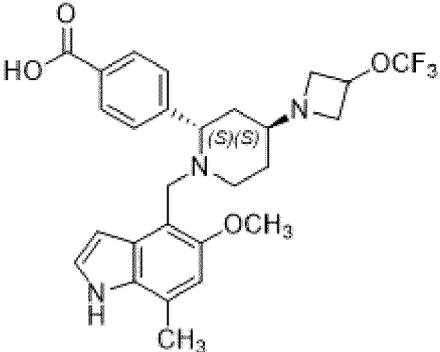
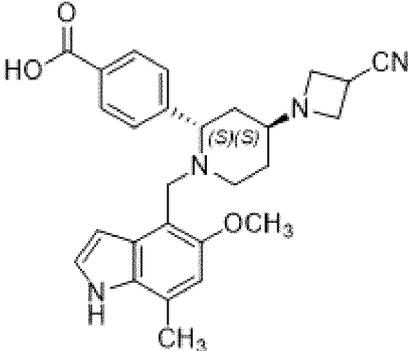
(+/-)-*транс*
Пример 71

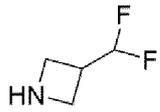
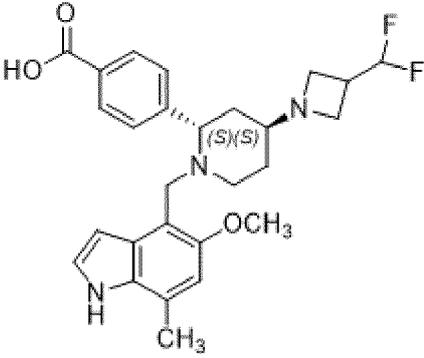
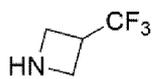
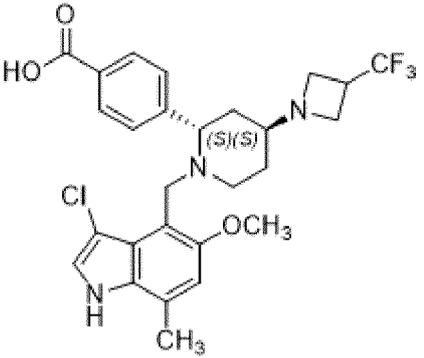
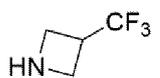
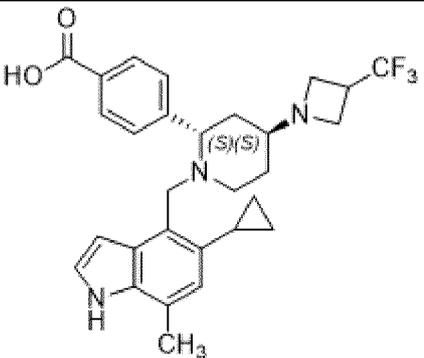
[000958] **Стадия 1.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К смеси *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (**промежуточное соединение G**, 1,0 экв.), гидрохлорида 3-(трифторметил)азетидина (2,0 экв.) в MeOH (0,08 M) добавляли ZnCl₂ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа, после чего добавляли NaBH₃CN (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1, УФ 254 нм) продемонстрировали образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% метанола в дихлорметане в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 82%).

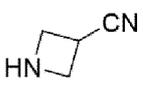
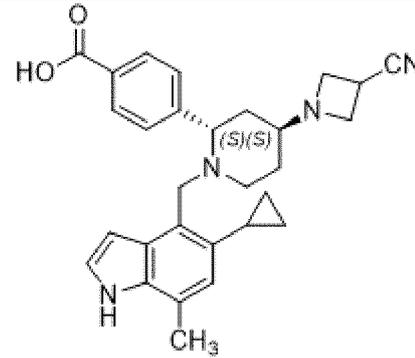
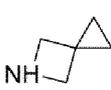
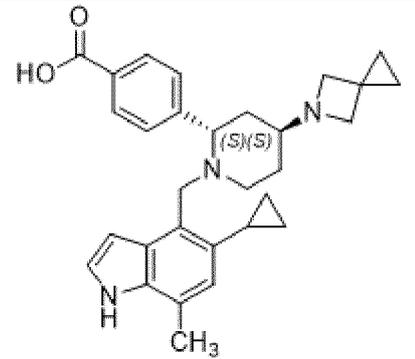
[000959] **Стадия 2.** Получение соли (\pm)-*транс*-4-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты с муравьиной кислотой. К смеси *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,11 M), MeOH (0,11 M) и H₂O (0,11 M) добавляли LiOH·H₂O

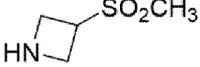
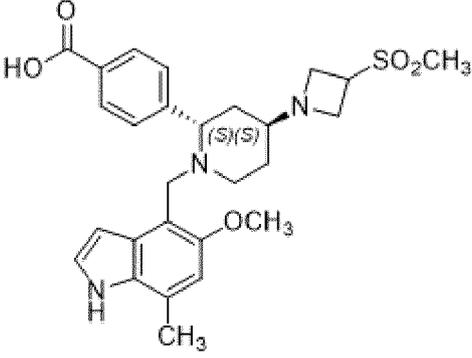
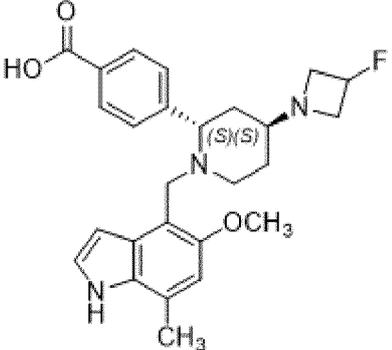
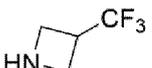
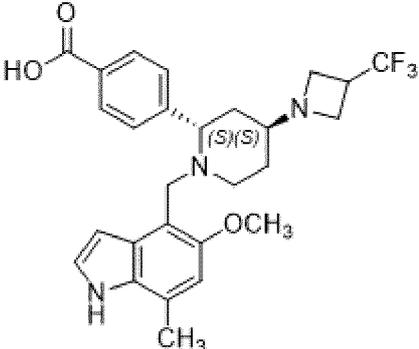
(10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC (**колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 8-38% MeCN в воде+0,225% муравьиной кислоты в качестве градиента**). Необходимый *транс*-изомер выделяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 15%). ¹H ЯМР (соль муравьиной кислоты, 400 МГц, CD₃OD): δ 8,37 (br s, 1H), 8,17 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,67 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 4,77 (br d, *J*=12 Гц, 1H), 4,35 (br d, *J*=16 Гц, 1H), 4,18 (br d, *J*=12 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,30-3,24 (m, 3H), 2,68 (br d, *J*=16 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36-2,11 (m, 1H), 2,01 (br d, *J*=12 Гц, 2H), 1,89-1,74 (m, 1H). LCMS (ESI) *масса/заряд* 502 (M+1)⁺.

[000960] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 71**, применяя соответствующим образом замещенный гидрохлорид азетидина вместо гидрохлорида 3-(трифторметил)азетидина, и применяя соответствующим образом замещенное промежуточное соединение G.

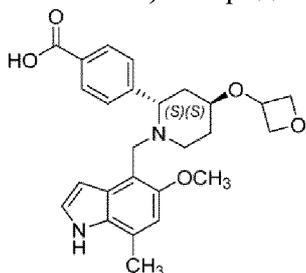
Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI+)
Пример 72		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	517,55	518 (M+1)
Пример 73		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	458,56	459 (M+1)

		ил)-1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота		
Пример 74		 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	483,56	484 (<i>M</i> +1)
Пример 75		 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((3-хлор-5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	535,99	536 (<i>M</i> +1)
Пример 76		 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-циклопропил-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	511,59	512 (<i>M</i> +1)

		метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота		
Пример 77		 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)-1-((5-циклопропил-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	468,60	469 (M+1)
Пример 78		 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-циклопропил-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)-4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота	469,63	470 (M+1)

<p>Пример 79</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	511,64	512 (M+1)
<p>Пример 80</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-фторазетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	451,54	452 (M+1)
<p>Пример 81</p>		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	501,55	502 (M+1)

Пример 82. Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты



Пример 82

[000961] **Стадия 1.** Получение 4-(оксетан-3-илокси)пиколинонитрила. К смеси оксетан-3-ола (2,0 экв.) в DMF (0,6 М) добавляли NaH (2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. и затем добавляли 4-хлорпиперидин-2-карбонитрил (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа, после чего с помощью анализа TLC (петролейный эфир:EtOAc=2:1, УФ 254 нм) определяли образование нового пятна. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали и неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром при 15°C в течение 60 минут и затем фильтровали. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением светло-белого твердого вещества (выход 82%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 177 (M+1)⁺.

[000962] **Стадия 2.** Получение 4-(оксетан-3-илокси)пиколиновой кислоты. К смеси 4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбонитрила (1,0 экв.) в диоксане (1,9 М) добавляли 2 М водный раствор NaOH (1,06 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C при перемешивании в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли, что исходный материал был израсходован и определяли необходимую массу продукта. Реакционную смесь регулировали до pH=7,0 с помощью 1 М водного раствора HCl и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с MeOH при 15°C в течение 60 мин., и затем фильтровали, и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 90%).

[000963] **Стадия 3.** Получение 4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбоновой кислоты. К раствору 4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в ледяной уксусной кислоте (2,05 М) и MeOH (0,51 М) добавляли PtO₂ (0,5 экв.). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ в общей сложности 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм) при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и растворитель концентрировали. Необходимый неочищенный продукт (96%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *масса/заряд* 201 (M+1)⁺.

[000964] **Стадия 4.** Получение 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбоновой кислоты. К смеси 4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в диоксане (0,9 М) добавляли 2 М водный раствор NaOH (1,0 экв.) с последующим добавлением Boc₂O (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1, УФ 254 нм)

определяли образование нового пятна. Реакционную смесь регулировали до pH=7,0 с помощью 1 М водного раствора HCl и концентрировали. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% метанола в дихлорметане в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белой смолы (выход 52%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 202 (M-100+1)⁺.

[000965] **Стадия 5.** Получение *трет*-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата. Смесь метил-4-цианобензоата (1,0 экв.), 1-*трет*-бутоксикарбонил-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-карбоновой кислоты (1,5 экв.), 2,4,5,6-тетракис(карбазол-9-ил)-1,3-дицианобензола (4-CzIPN, 0,02 экв.) и K₂HPO₄ (3,0 экв.) в DMSO (0,03 М) дегазировали с помощью барботирования потоком N₂ в течение 30 минут. Реакционную смесь облучали синим светодиодным светом (365 нм) при перемешивании при 30°C в течение 16 часов. С помощью LCMS определяли точную массу необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали H₂O, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 20% **этилацетата в петролейном эфире** в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением светло-желтого масла (выход 29%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 292 (M-100+1)⁺.

[000966] **Стадия 6.** Получение метил-4-(4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензоата. К смеси *трет*-бутил-2-(4-метоксикарбонилфенил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,18 М) добавляли TFA (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь регулировали до pH=9,0 с применением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Реакционную смесь дополнительно разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% метанола в дихлорметане в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением светло-желтого масла (выход 61%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 292 (M+1)⁺.

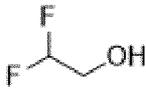
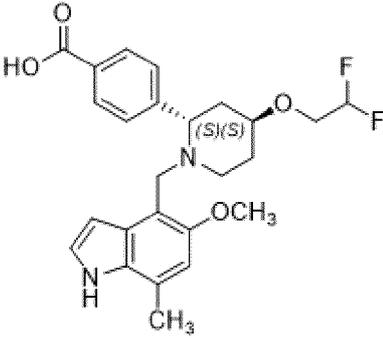
[000967] **Стадия 7.** Получение *трет*-бутил-5-метокси-4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата. К смеси метил-4-[4-(оксетан-3-илокси)-2-пиперидил]бензоата (1,0 экв.), *трет*-бутил-4-формил-5-метокси-7-метилиндол-1-карбоксилата (1,1 экв.) в MeOH (0,1 М) добавляли ZnCl₂ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Добавляли твердый NaBH₃CN (3,0 экв.) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью анализа TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1, УФ 254 нм) определяли

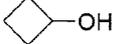
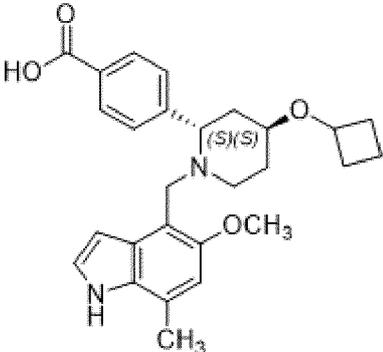
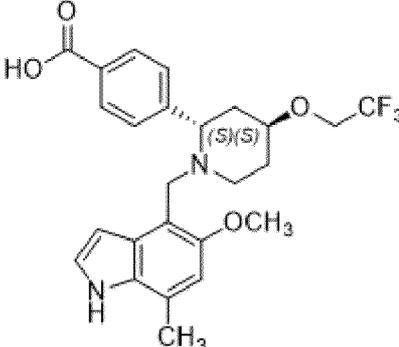
образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 0% - 10% метанола в дихлорметане в качестве градиента). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 62%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 565 (M+1)⁺.

[000968] **Стадия 8.** Получение (\pm)-*транс*-4-(-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. К смеси *трет*-бутил-5-метокси-4-[[2-(4-метоксикарбонилфенил)-4-(оксетан-3-илокси)-1-пиперидил]метил]-7-метилиндол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,09 M), MeOH (0,09 M) и H₂O (0,09 M) добавляли LiOH·H₂O (10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C, регулировали до pH=5,0 с помощью 1,0 M водного раствора HCl и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (**колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 18-48% MeCN в воде+0,225% муравьиной кислоты в качестве градиента**). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества (выход 31%). LCMS (ESI) *масса/заряд* 451 (M+1)⁺.

[000969] **Стадия 9.** Получение 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты. Рацемическую (\pm)-*транс*-4-(-1-((5-метокси-7-метил-1*H*-индол-4-ил)метил)-4-(оксетан-3-илокси)пиперидин-2-ил)бензойную кислоту разделяли на каждый из энантиомеров с применением хиральной SFC хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 45% EtOH+0,1% NH₃H₂O в scCO₂). Указанное в заголовке соединение концентрировали и высушивали под вакуумом с получением белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,13 (d, *J*=8 Гц, 2H), 7,62 (br d, *J*=8 Гц, 2H), 7,32 (br s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 4,84 (d, *J*=8 Гц, 2H), 4,81-4,66 (m, 3H), 4,62 (s, 1H), 4,30 (br d, *J*=8 Гц, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29-2,09 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H); LCMS (ESI) *масса/заряд* 451 (M+1)⁺.

[000970] Следующие соединения получали способом, аналогичным получению **примера 82**, применяя различные спиртовые исходные материалы.

Пример	Применяемое промежуточное соединение	Структура	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 83			458,20	459 (M+1)

		4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(2,2-дифторэтокси)-1-((5-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота		
Пример 84		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-циклобутокси-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	448,56	449 (M+1)
Пример 85		 <p>4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-метокси-7-метил-1<i>H</i>-индол-4-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидин-2-ил)бензойная кислота</p>	476,50	477 (M+1)

Пример 85. Ферментный анализ C3bBb человека

[000971] Соединения, раскрытые в данном документе, оценивали в отношении их способности ингибировать C3bBb человека в биохимическом анализе. Для создания активного комплекса C3bBb *in vitro* очищенный C3b человека (Complement Technology, A114), CFB (Complement Technology, A135) и CFD (Complement Technology, A136) смешивали в соотношении 1:1:1 до конечной концентрации 1 мкМ каждого в буфере для анализа C3bBb (PBS pH 7,4, 100 мкМ NiCl₂, 0,05% (вес./об.) CHAPS). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут на вращающейся платформе. После инкубации отбирали образец для подтверждения расщепления CFB с помощью вестерн-блоттинга с применением поликлонального антитела к фактору В человека (Quidel,

A311) и остальную часть реакции непосредственно вносили аликвотами на лед и хранили при -80°C . В день проведения ферментного анализа в буфере для анализа C3bBb получали реакционную смесь, содержащую 3 нМ комплекса C3bBb и 1 мкМ очищенного C3 человека (Complement Technology, A113). Соединения 3-кратно последовательно разбавляли в 100% DMSO с получением 10-точечной кривой зависимости ответа от дозы. Аликвоту разбавленного раствора соединения объемом 0,5 мкл переносили в 96-луночный планшет с коническим дном и затем в каждую лунку добавляли 49,5 мкл реакционной смеси для инициации реакции. Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку по 0,5 мкл смеси ингибиторов протеаз (Thermo Fisher, 75446). Образование C3a из C3 посредством комплекса C3bBb измеряли с применением набора MicroVue C3a Plus EIA ELISA (Quidel, A031). Концентрацию C3a в каждой лунке рассчитывали с применением стандартной кривой. Значения процента ингибирования рассчитывали с применением исходного уровня (только C3) и максимального контроля (DMSO вместо соединения), а значение IC_{50} каждого соединения рассчитывали с применением 4-параметрической логистической регрессии. В таблице 2 ниже (средний столбец) показаны значения IC_{50} , полученные для соединений, раскрытых в данном документе. Значения IC_{50} классифицируются в соответствии с эффективностью: $A \leq 10$ нМ, 10 нМ $< B \leq 25$ нМ, 25 нМ $< C \leq 50$ нМ, 50 нМ $< D \leq 100$ нМ, 100 нМ $< E$ и "н. о." означает "не определено".

Пример 86. Анализ образования MAC в сыворотке крови человека

[000972] Анализ отложения MAC с использованием нормальной сыворотки крови человека применяли для оценки эффективности соединения в физиологически соответствующих условиях. Черные планшеты Maxisorp (Thermo Fisher, 437111) покрывали предварительно активированным зимозаном (Complement Technology, B400) в концентрации 0,5 мг/мл в карбонатном буфере (pH 9,5, Sigma, C3041) при комнатной температуре в течение ночи. Соединения 3-кратно последовательно разбавляли в 100% DMSO с получением 10-точечной кривой зависимости ответа от дозы. Нормальную сыворотку крови человека (Complement Technology, NHS) разбавляли до 50% (об./об.) с помощью желатинового буфера (4,2 мМ HEPES, pH 7,4, 0,15 мМ CaCl_2 , 141 мМ NaCl, 4,5 мМ MgCl_2 , 0,1% желатина), содержащего 20 мМ EGTA или 20 мМ EDTA. В 96-луночных планшетах с коническим дном смешивали 1 мкл соединения и 99 мкл смеси сыворотка крови-EGTA. В качестве исходного контроля применяли смесь сыворотка крови-EDTA. Смесь сыворотка крови-соединение инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем переносили на промытый планшет с зимозаном для активации системы комплемента при 37°C в течение 30 минут. Реакцию останавливали с помощью декантации реакционной смеси и добавления блокирующего буфера (Thermo Fisher, 37539) в течение 20 минут. Образование MAC на планшете ELISA определяли с применением 0,2 мкг/мл мышинового моноклонального антитела к неопитопу C9 человека (Thermo Fisher, MA5-33373), разведенного в фосфатно-солевом буферном растворе с 0,05% Tween-20 (PBST). В качестве вторичного антитела применяли антитело козы к IgG-HRP мыши (Thermo Fisher,

A16072) в соотношении 1:2000 в PBST. После промывания реакцию проявляли с применением QuantaBlu (Thermo Fisher, 15169) в течение 20 минут при комнатной температуре. Планшеты считывали при длине волны возбуждения 325 нм и длине волны излучения 420 нм. Значения процента ингибирования рассчитывали с применением исходного контроля (EDTA-сыворотка крови) и максимального контроля (EGTA-сыворотка крови). Значения IC_{50} для каждого соединения рассчитывали с применением 4-параметрической логистической регрессии. В таблице 2 ниже (последний столбец) показаны значения IC_{50} , полученные для соединений, раскрытых в данном документе. Значения IC_{50} классифицируются в соответствии с эффективностью: $0 < A \leq 100$ нМ, 100 нМ $< B \leq 200$ нМ, 200 нМ $< C \leq 300$ нМ, 300 нМ $< D \leq 500$ нМ, 500 нМ $< E$.

Таблица 2.

Номер примера	Среднее значение IC_{50} (нМ) СЗb:Vb человека	Среднее значение IC_{50} (нМ) образования МАС в сыворотке крови человека
Пример 1	D	E
Пример 2	D	D
Пример 3	B	E
Пример 4	A	C
Пример 5	н. о.	E
Пример 6	н. о.	E
Пример 7	A*	B
Пример 8	A*	A
Пример 9	E	E
Пример 10	D	D
Пример 11	E	E
Пример 12	E	D
Пример 13	D*	B
Пример 14	B	B
Пример 15	A*	A
Пример 16	E	D
Пример 17	B	B
Пример 18	A*	B
Пример 19	A*	A
Пример 20	C	D
Пример 21	E	B
Пример 22	A*	B

Пример 23	D*	D
Пример 24	B*	C
Пример 25	A*	A
Пример 26	D*	B
Пример 27	н. о.	B
Пример 28	A*	B
Пример 29	E	E
Пример 30	A*	B
Пример 31	A*	E
Пример 32	A*	A
Пример 33	E*	E
Пример 34	A*	B
Пример 35	A*	A
Пример 36	A*	A
Пример 37	E	E
Пример 38	D	C
Пример 39	E	D
Пример 40	E	D
Пример 41	A*	B
Пример 42	A*	C
Пример 43	D*	E
Пример 44	A*	A
Пример 45	A*	A
Пример 46	A*	B
Пример 47	A*	A
Пример 48	A*	A
Пример 49	A*	A
Пример 50	A*	A
Пример 51	A*	A
Пример 52	A*	A
Пример 53	A*	A
Пример 54	A*	A
Пример 55	A*	A
Пример 56	A*	A

Пример 57	A*	A
Пример 58	A*	B
Пример 59	A*	B
Пример 60	B*	B
Пример 61	A*	A
Пример 62	A*	A
Пример 63	A*	A
Пример 64	B*	C
Пример 65	B*	C
Пример 66	C*	B
Пример 67	D*	D
Пример 68	A*	B
Пример 69	D*	B
Пример 70	C*	C
Пример 71	A*	D
Пример 72	C*	C
Пример 73	A*	B
Пример 74	A*	B
Пример 75	B*	C
Пример 76	A*	B
Пример 77	A*	A
Пример 78	C*	B
Пример 79	D*	B
Пример 80	C*	C
Пример 81	A*	A
Пример 82	B*	C
Пример 83	A*	B
Пример 84	C*	C
Пример 85	A*	B

*Анализ системы комплемента, проведенный с применением 1 нМ фермента C3b:Bb

Пример 87. Анализ со скачкообразным разведением фермента C3bBb

[000973] Время удержания соединения исследовали с помощью анализа со скачкообразным разведением фермента C3bBb. C3bBb получали в собственной лаборатории с применением коммерчески приобретенного C3b человека (Complement Technologies, A114) и FB человека (Complement Technologies, A135). Соединения,

описанные в данном документе (например, соединения формулы I), последовательно разбавляли в DMSO и 1 мкл разбавленного соединения добавляли к 50 мкл C3bBb (2 нМ) в буфере для анализа, состоящем из PBS при pH 7,4, 100 мкМ NiCl₂ и 0,05% (вес./об.) CHAPS. После инкубации при комнатной температуре в течение 15 мин. 10 мкл смеси соединение-фермент объединяли с равным объемом C3 человека при 2 мкМ (Complement Technologies, A113) в буфере для анализа. Для скачкообразного разведения 1 мкл смеси соединение-фермент добавляли к 19 мкл C3 при 1,05 мкМ. После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч. реакцию останавливали с помощью добавления смеси ингибиторов протеаз. Количество образовавшегося C3a измеряли с применением набора MicroVue C3a Plus EIA в соответствии с протоколом производителя (Quidel, A031). Количество C3a рассчитывали по стандартной кривой и строили график зависимости от концентраций соединения для определения значений IC₅₀.

Пример 88. Анализ 50% цельной крови человека в отношении количественной оценки образования мембраноатакующего комплекса (MAC)

[000974] Цельную кровь человека собирали у здоровых добровольцев и немедленно подвергали антикоагуляции с применением гирудина, специфического ингибитора тромбина (Creative BioMart, №Hirudin-02), в концентрации 50 мкг/мл. Желатин-вероналовый буфер (GVB) (Complement Technology Inc, №B103), содержащий 2 мМ MgCl₂ и 10 мМ EGTA или EDTA, добавляли к цельной крови в равном объеме, чтобы обеспечить альтернативный путь активации системы комплемента (EGTA) или выполнять функцию отрицательного контроля (EDTA). Подвергнутые антикоагуляции смеси 50% цельной крови затем добавляли в 96-луночный планшет в присутствии или отсутствие соединений, последовательно разведенных в DMSO (конечная концентрация 1% (об./об.)), и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре (21-25°C, к. т.). Альтернативный путь инициировали с помощью добавления предварительно активированного зимозана А (Complement Technology Inc, №B400) в конечной концентрации 1 мг/мл, при этом реакционную смесь инкубировали в течение 70 минут при 37°C с последующим немедленным добавлением равного объема 50 мМ EDTA в GVB для осуществления полного завершения реакции активированной системы комплемента. Реакционную смесь после полного завершения реакции переносили в 96-луночный планшет (Nunc MaxiSorp) и инкубировали в течение 1 часа для обнаружения C9 с помощью ELISA. После аспирации реакционной смеси после нанесения покрытия содержимое планшета немедленно блокировали с применением буфера StartingBlock T20 (ThermoFisher, №37539) в течение 20 минут при к. т., после чего проводили стадию промывания PBS, содержащим 0,05% (об./об.) Tween-20 (PBS-T). Мышиное моноклональное антитело к C9 человека (ThermoFisher, №MA5-33373) применяли в качестве первичного антитела в концентрации 0,2 мкг/мл в PBS-T и инкубировали в течение 1 часа с последующей промывкой PBS-T и добавлением вторичного антитела козы к IgG мыши, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP) (ThermoFisher, №A16072), в концентрации 0,5 мкг/мл в течение 45 минут. После заключительной промывки реакцию проявляли с

применением детекции флуорогенных пероксидазных субстратов QuantaBlu (ThermoFisher, №15169) и планшет считывали при длине волны возбуждения 325 нм и длине волны излучения 420 нм с применением микропланшет-ридера FlexStation 3 (Molecular Devices). Значения процента ингибирования рассчитывали по исходному уровню, корректируя все значения с помощью отрицательного контроля, содержащего EDTA, и нормализуя все значения по положительному контролю, содержащему EGTA и не содержащему соединение. Значения IC_{50} рассчитывали с применением модели четырехпараметрической логистической регрессии для зависимости ответа от дозы.

Пример 89. Анализ Wieslab для определения альтернативного пути системы комплемента

[000975] Способность соединений, описанных в данном документе (например, соединений формулы I), ингибировать образование C5b-9 по альтернативному пути исследовали с помощью набора альтернативного пути системы комплемента Wieslab (Svar, COMPLAP330RUO) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, сыворотку крови человека (Complement Technology, NHS) разбавляли в соотношении 1/18 с помощью разбавителя AP и добавляли к соединению, последовательно разбавленному в DMSO (конечная концентрация 1% (об./об.)). После предварительной инкубации соединения при комнатной температуре в течение 15 мин. образцы переносили на предварительно покрытый планшет и инкубировали в течение 60 мин. при 37°C. Планшет промывали три раза промыочным буфером и инкубировали со 100 мкл конъюгата в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем дополнительно промывали три раза. Затем планшет инкубировали со 100 мкл раствора субстрата еще в течение 30 минут при комнатной температуре и затем измеряли поглощение при 405 нм на микропланшет-ридере FlexStation 3 (Molecular Devices). Поглощение нормализовали по контрольному DMSO и строили график зависимости от концентрации соединения для определения значений IC_{50} .

Пример 90. Крысиная модель со стимуляцией LPS для оценки фармакодинамики соединений

[000976] Исследования проводили на самцах крыс Sprague Dawley в возрасте 9 недель (Envigo RMS LLC). Липополисахарид (LPS из *Salmonella typhimurium*, Sigma, L6143) растворяли в стерильном 0,9% солевом растворе в концентрации 50 мкг/мл и вводили путем внутрибрюшинной (i.p.) инъекции по 1 мл на животное. Соединения, описанные в данном документе (например, соединения формулы I), составляли в воде, содержащей 0,5% (вес./об.) метилцеллюлозы и 0,1% (об./об.) Tween 80. Через два часа после инъекции LPS для индукции активности системы комплемента соединение или среду-носитель вводили посредством желудочного зонда в различных дозах. Исследования прекращали через 4 часа после введения соединения на протяжении 6 часов. Животным отрицательного или положительного контроля вводили дозу 1 мл солевого раствора или LPS путем i.p. инъекции соответственно, при этом обе контрольные группы получали среду-носитель через желудочный зонд. В конце исследований плазму крови и ткань почек собирали для оценки PD. Разбавленные образцы плазмы крови и гомогената почек анализировали с

применением системы Jess Simple Western с антителом крысы к комплементу C3d (R&D Systems, AF2655). Площадь пика полосы C3d каждого образца измеряли с помощью программного обеспечения Compass и нормализовали по общему количеству введенного белка. Значения процента ингибирования рассчитывали с применением среднего значения для животных отрицательного и положительного контроля.

Пример 91. Крысиная модель мембранозной нефропатии (пассивный нефрит Хеймана) для оценки эффективности

[000977] Исследования проводили на самцах крыс Sprague Dawley в возрасте 9 недель (Envigo RMS LLC). Пассивный нефрит Хеймана вызывали путем внутривенной инъекции сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы (Probetex, PTX-002S) в концентрации 6 мл/кг. Соединение А, выбранное соединение формулы I, составляли в воде, содержащей 0,5% (вес./об.) метилцеллюлозы и 0,1% (об./об.) Tween 80. Соединение А и/или среду-носитель вводили путем желудочного зонда в концентрации 5 мл/кг либо BID (12:12), либо QD в различных дозах (как правило, 0,1-100 мг/кг) и введение начинали либо за 24 часа до инъекции сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы (профилактическое), либо через 6 дней после инъекции сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы (терапевтическое) в зависимости от требуемого режима дозирования. Животным отрицательного или положительного контроля вводили дозу 6 мл/кг 0,9% солевого раствора или сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы путем внутривенной инъекции соответственно, при этом обе контрольные группы получали среду-носитель через желудочный зонд. Крыс помещали в метаболические клетки (Lab Products) и мочу собирали в течение 24 часов в день 4, 7, 10 и 14 после инъекции сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы. Разбавленные образцы мочи анализировали с применением реагента Брэдфорда (Sigma, B6916-500 мл), набора для колориметрического определения креатинина (Cayman Chemical, 500701) и панели 1 повреждения почек крысы MesoScale (MSD, K15162C) для оценки протеинурии, креатинина в моче и биомаркеров мочи соответственно. Исследования прекращали в день 14 после инъекции сыворотки с овечьим антителом к Fx1A крысы и в конце исследований собирали ткань почек для оценки PD. Разбавленные образцы гомогената почек анализировали с применением системы Jess Simple Western с антителом крысы к комплементу C3d (R&D Systems, AF2655). Содержание продукта активации CFB, Ba, в образцах мочи также измеряли в качестве маркера PD с применением Simple Western с сывороткой с поликлональным антителом к CFB человека (перекрестно реагирующей в крысах; Quidel, A311). Площадь пика полосы C3d или Ba каждого образца измеряли с помощью программного обеспечения Compass. Значения процента ингибирования рассчитывали с применением среднего значения для животных отрицательного и положительного контроля.

[000978] На ФИГ. 1 показано, что введение соединения А формулы I перорально в дозе 30 мг/кг/день QD снижало повышение UPCr прил. на 50% в течение периода исследования, составляющего 14 дней, по сравнению с группой, которую стимулировали сывороткой с антителом к Fx1a. На ФИГ. 2А показано, что введение соединения А

перорально в дозе 30 мг/кг/день QD снижало повышение отложения C3d в почках (измеренное вестерн-блоттингом) на 78% по сравнению с группой, подвергнутой стимуляции сывороткой с антителом к Fx1a. На ФИГ. 2B показано, что введение соединения A перорально в дозе 30 мг/кг/день QD снижало повышение секреции Ва в моче (нормализованное по креатинину в моче) на 84% по сравнению с группой, подвергнутой стимуляции сывороткой с антителом к Fx1a. На ФИГ. 3A показано, что введение соединения A перорально в дозе 30 мг/кг/день QD повышало уровень полноразмерного фактора В системы комплемента в моче (нормализованное по креатинину в моче) в 4,8 раза по сравнению с группой, подвергнутой стимуляции сывороткой с антителом к Fx1a. На ФИГ. 3B показано, что введение соединения A перорально в дозе 30 мг/кг/день QD снижало повышение уровня NGAL-1 (нормализованное по креатинину в моче) на 68% по сравнению с группой, подвергнутой стимуляции сывороткой с антителом к Fx1a. На ФИГ. 4 показано, что введение соединения A (перорально в дозе 30 мг/кг/день QD) снижало повышение уровня KIM-1 (нормализованное по креатинину в моче) на 88% по сравнению с группой, подвергнутой стимуляции сывороткой с антителом к Fx1a.

Пример 92. Проницаемость соединений в клеточной линии CACO-2

[000979] Ингибиторы фактора В системы комплемента (CFB), которые показали надлежащую эффективность в ферментативном анализе, оценивали на их проницаемость *in vitro* в клетках Caco-2. Монослои Caco-2 культивировали в течение 21-28 дней на полиэтиленовых мембранах 96-луночного планшета со вставкой Corning (плотность высевания: 100000 клеток/см²). Тестируемые соединения разводили до концентрации 2 мкМ в буфере HBSS (10 mM HEPES, pH 7,4), и добавляли либо к апикальной, либо к базолатеральной стороне монослоев клеток, и инкубировали при 37°C в инкубаторе для клеточных культур в течение 2 ч. В конце инкубации образцы получали с контралатеральных сторон и уровни соединений оценивали с помощью анализа жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) для определения коэффициентов кажущейся проницаемости Papp (A→B), Papp (B→A) и коэффициента эффлюкса (ER=Papp (B→A) / Papp (A→B)).

Пример 93. Стабильность гепатоцитов *in vitro*

[000980] Выбранные соединения формулы I оценивали в отношении метаболической стабильности *in vitro* в криоконсервированных суспензиях гепатоцитов с применением подхода, в котором измеряют расхождение исходного соединения ("loss-of-parent approach"). Тестируемые соединения в конечной концентрации 0,3 мкМ инкубировали с криоконсервированными суспензиями гепатоцитов (крысы или человека; $0,1 \times 10^6$ клеток в объеме 0,2 мл) в 96-луночном планшете при 37°C в течение не более 2 ч. Во время инкубации образцы получали в разные моменты времени и анализировали с помощью LC-MS/MS в отношении оставшегося исходного соединения. С помощью кривой зависимости процента оставшихся исходных соединений от времени рассчитывали значения полувыведения, внутреннего клиренса *in vitro* и масштабированного клиренса. Выбранные соединения формулы I также оценивали в отношении метаболической

стабильности в суспензиях гепатоцитов собак и обезьян.

Пример 94. Оценка ингибирования CYP соединениями

[000981] Соединения формулы I сначала оценивали *in vitro* в отношении их способности ингибировать основные ферменты цитохрома P450 (CYP) CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Микросомы печени человека (150 доноров, особи разного пола; 0,2 мг/мл) инкубировали при 37°C в течение 10 мин. со смесью соответствующих маркерных субстратов для каждого из ферментов CYP в присутствии тестируемых соединений в концентрации 30 мкМ и NADPH (кофактор; 1 мМ). Реакцию гасили в конце инкубации и образование метаболитов оценивали с помощью LC-MS/MS для определения значений IC₅₀ (концентрация тестируемого соединения, которая вызывает 50% ингибирование активности фермента CYP). Маркерный субстрат и соответствующий измеряемый метаболит, а также ингибитор положительного контроля для каждого из ферментов CYP перечислены в таблице ниже.

Фермент CYP	Маркерный субстрат	Метаболит, находящийся под наблюдением	Положительный контроль
CYP1A2	Фенацетин	Ацетаминофен	α-Нафтофлавон
CYP2C9	Диклофенак	4'-гидроксидиклофенак	Сульфафеназол
CYP2C19	S-мефенитоин	4'-гидроксицефенитоин	(+)-N-3-бензилнирванол
CYP2D6	Декстрометорфан	Дексторфан	Хинидин
CYP3A4	Мидазолам	1'-гидроксимидазолам	Кетоконазол

[000982] Выбранные соединения формулы I дополнительно оценивали в различных концентрациях (например, 0,05-50 мкМ) *in vitro* в отношении их способности ингибировать каждый из основных ферментов цитохрома P450, таких как CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, непосредственно или в зависимости от времени (TDI). Затем проводили проверку соединений путем определения *kinact*/KI для любого фермента CYP, демонстрирующего зависящее от времени ингибирование (сдвиг значения IC₅₀ ≥ 1,5). Маркерный субстрат и соответствующий измеряемый метаболит, а также прямой и TDI-ингибитор положительного контроля для каждого из ферментов CYP перечислены в таблице ниже.

Фермент CYP	Маркерный субстрат	Метаболит, находящийся под наблюдением	Положительный контроль	Тип ингибитора
CYP1A2	Фенацетин	Ацетаминофен	α-Нафтофлавон	Прямой ингибитор
			Фурафиллин	TDI
CYP2B6	Эфавиренц	8-гидроксиэфавиренц	Орфенадрин	Прямой

				ингибитор
			Фенциклидин	TDI
CYP2C8	Амоδιαхин	N-дезэтиламоδιαхин	Монтелукаст	Прямой ингибитор
			Гемфиброзил- глюкуронид	TDI
CYP2C9	Диклофенак	4'- гидроксидиклофенак	Сульфафеназ ол	Прямой ингибитор
			Тиениловая кислота	TDI
CYP2C19	S-мефенитоин	4'- гидроксимефенитоин	Модафинил	Прямой ингибитор
			Эзомепразол	TDI
CYP2D6	Декстрометорфан	Декстрорфан	Хинидин	Прямой ингибитор
			Пароксетин	TDI
CYP3A4/5	Тестостерон	6β- гидрокситестостерон	Кетоконазол	Прямой ингибитор
			Тролеандоми цин	TDI
CYP3A4/5	Мидазолам	1'-гидроксимидазолам	Кетоконазол	Прямой ингибитор
			Тролеандоми цин	TDI

Пример 95. Доклиническая фармакокинетическая оценка соединений формулы I

[000983] Выбранные соединения формулы I оценивали в отношении фармакокинетики *in vivo* и биодоступности при пероральном приеме у крыс. После введения крысам доз 1 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально в подходящих составах (например, смесь 60% PEG400/40% вода для внутривенных составов, смесь 0,5% метоцел+0,1% Tween 80 для пероральных составов) образцы плазмы крови получали в разные моменты времени вплоть до 24 ч. (например, 5 мин., 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 8 ч. и 24 ч.) и уровни соединений определяли количественно с помощью LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры (например, CL_p, V_{dss}, AUC_{0-24 ч.}, % биодоступности при пероральном приеме) оценивали с помощью некомпартментного анализа (NCA) данных зависимости концентрации в плазме крови от времени. Кроме того, минимальную

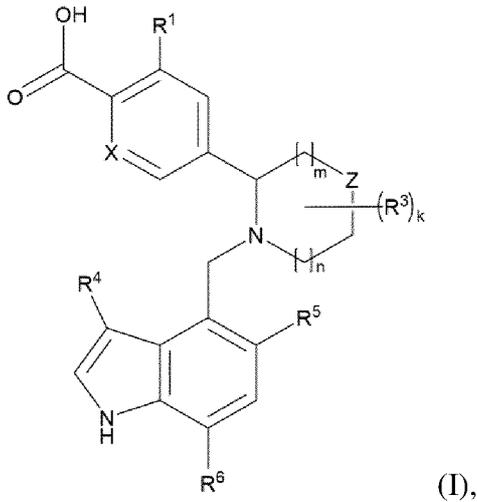
концентрацию тестируемых соединений измеряли в тканях почек крыс, полученных через 24 ч. после перорального введения, для определения соотношения концентрации в почках и концентрации в плазме крови (K_p почки). Все соединения, которые оценивали в фармакокинетических исследованиях на крысах, также оценивали на связывание с белками плазмы крови с применением подхода ультрацентрифугирования. Значения фракции несвязанного соединения (F_u) в плазме крови крыс затем применяли для определения концентраций несвязанных соединений, достигнутых в плазме крови крыс.

[000984] Фармакокинетические свойства выбранных соединений формулы I также оценивали на высших видах, таких как собаки породы бигль и яванские макаки, для определения прогнозирования PK у человека с помощью аллометрического масштабирования.

[000985] Подразумевается, что описанные выше варианты осуществления являются лишь иллюстративными, и специалисты в данной области техники поймут или смогут установить многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур, используя не более чем рутинные эксперименты. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем заявленного объекта настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Поскольку модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники, предполагается, что заявленный объект настоящего изобретения ограничивается только объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

X представляет собой N или CH;

Z представляет собой NR^2 или $CR^{2a}R^{2b}$;

R^2 представляет собой алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-S(O)R^{12}$, где алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, цианоалкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^{2a} представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^7$, $-SR^7$ или $-NR^8R^9$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

и R^{2b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^3 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} алкил или галоген C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, галоген C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где галогеналкил, дейтероалкил, $-R_u$ -

циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^8 представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

R^9 представляет собой галогеналкил, $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_tR^{12}$ или $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$, где $-R_u$ -циклоалкил, $-R_u$ -гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{1-3} алкил, дейтеро C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкил, циано C_{1-3} алкил, гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, галоген C_{1-3} алкокси C_{1-3} алкил, гидроксил, C_{1-3} алкокси, галоген C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, галоген C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкилсульфинил или галоген C_{1-3} алкилсульфинил; или

две группы R^{11} вместе с атомом углерода, к которому присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или оксо, где C_{3-5} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными атомами галогена;

R^{12} представляет собой алкил, дейтероалкил или галогеналкил;

каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, дейтероалкил или галогеналкил, или R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{11} ;

R^u представляет собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый линкер, необязательно замещенный одним - шестью независимо выбранными атомами галогена;

k равняется 0, 1, 2 или 3;

t равняется 1 или 2;

m равняется 0, 1 или 2; и

n равняется 0, 1, или 2, при условии, что,

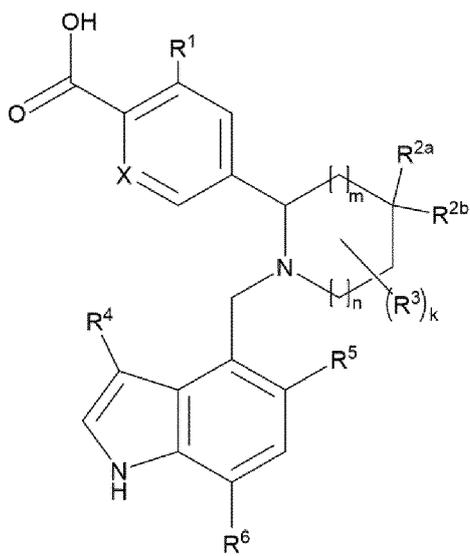
если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2; и,

если Z представляет собой $CR^{2a}R^{2b}$, и R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, и m равняется 1, тогда циклоалкил замещен по меньшей мере одним R^{11} .

2. Соединение по п. 1, где m равняется 0 или 1; n равняется 0, 1 или 2, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1 или 2.

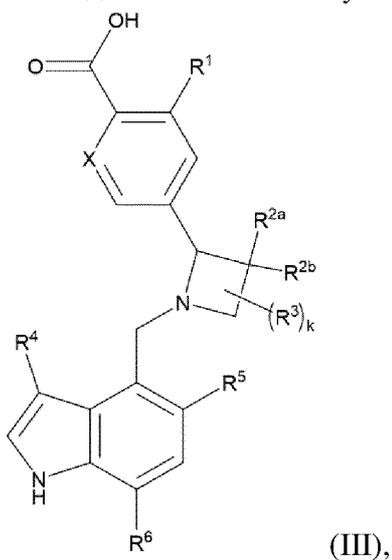
3. Соединение по п. 1, где m равняется 0 или 1; и n равняется 0 или 1, при условии, что, если Z представляет собой NR^2 , m равняется 1, и n равняется 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (II),



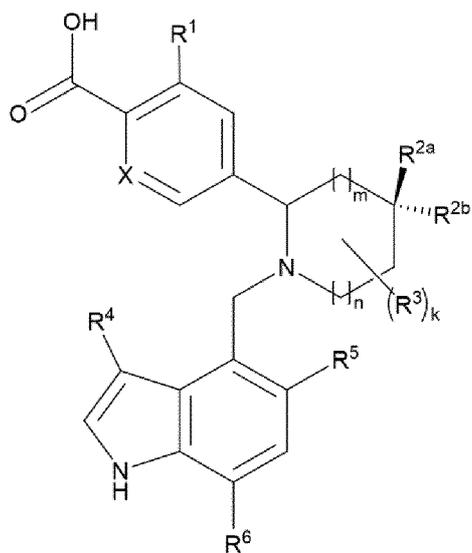
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0 или 1; n равняется 0 или 1; и $X, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^6$ и k являются такими, как описано в п. 1.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (III),



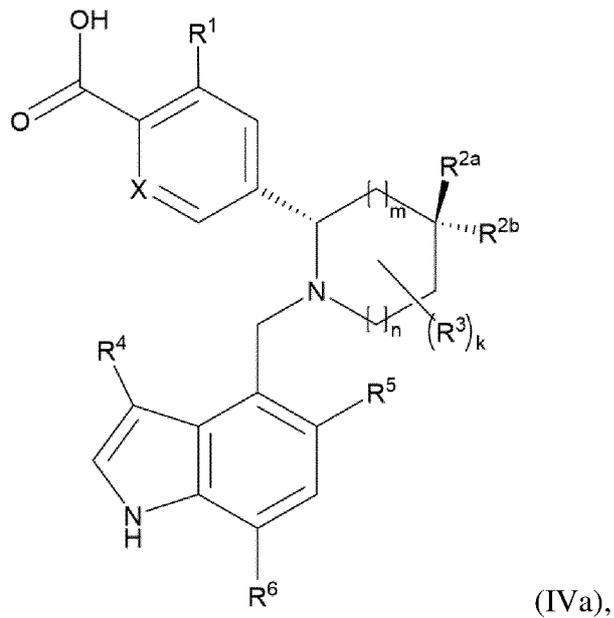
или его фармацевтически приемлемая соль, где $X, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^6$ и k являются такими, как описано в п. 1.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (IV),



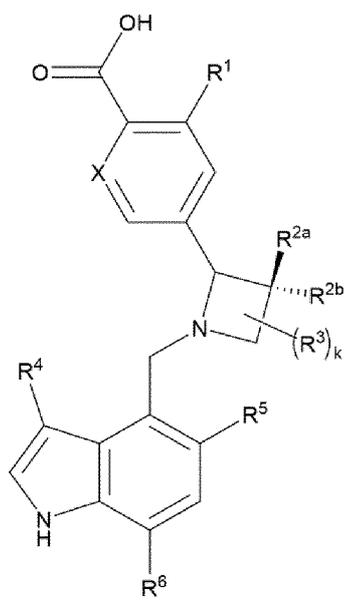
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0 или 1; n равняется 0 или 1; и $X, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^6, k, m$ и n являются такими, как описано в п. 1.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (IVa),



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, характеризующееся формулой (V),



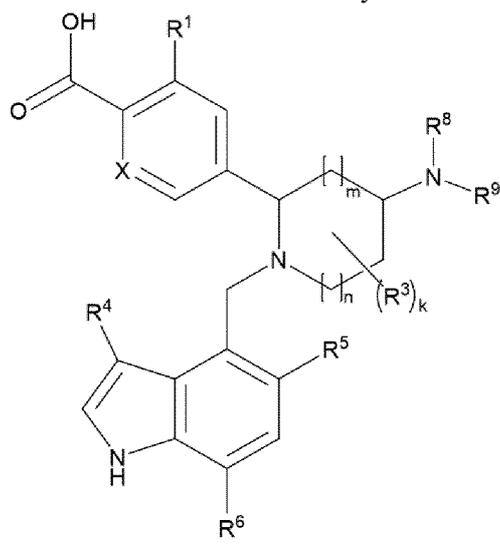
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и k являются такими, как описано в п. 1.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹, или образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R¹¹.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^{2b} представляет собой водород или метил.

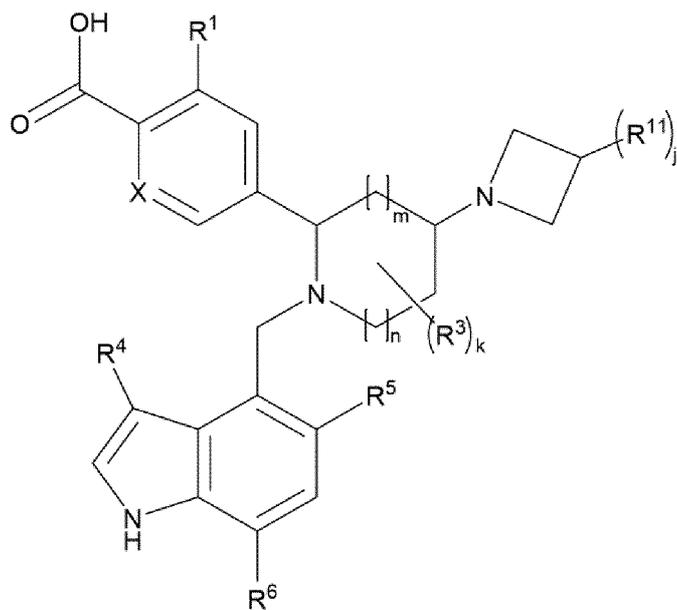
12. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ и k являются такими, как описано в п. 1-4 соответственно.

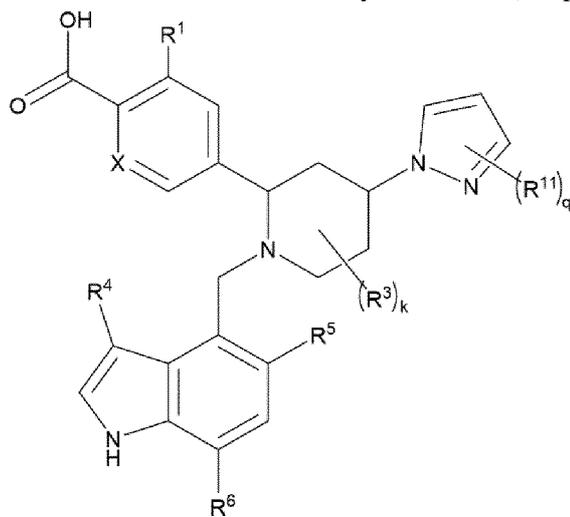
13. Соединение по любому из пп. 1-4 или п. 12, характеризующееся формулой

(VIa),



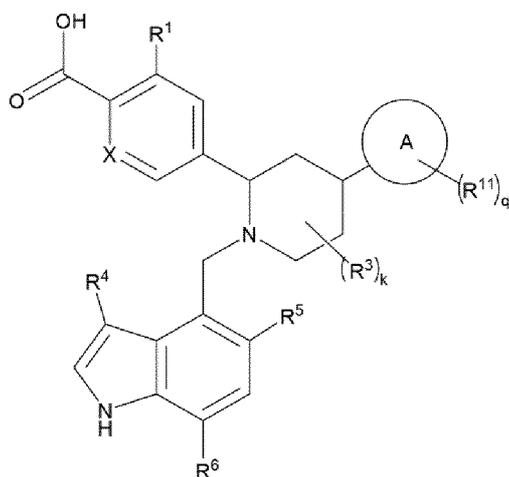
или его фармацевтически приемлемая соль, где j равняется 1 или 2; $X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11}$, k, m и n являются такими, как описано в пп. 1-4 соответственно.

14. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (VII),



приемлемая соль, где q равняется 0, 1, 2 или 3, и $X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$ и k являются такими, как описано в пп. 1-4 соответственно.

15. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (VIII),



(VIII),

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; q равняется 0, 1, 2 или 3, и X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ и k являются такими, как описано в пп. 1-4 соответственно.

16. Соединение по п. 15, где кольцо А представляет собой гетероциклил или гетероарил.

17. Соединение по п. 15 или п. 16, где кольцо А представляет собой гетероарил.

18. Соединение по любому из пп. 15-17, где кольцо А представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазолил, имидазолил, тиазолил или пиазолил.

19. Соединение по любому из пп. 15-18, где кольцо А представляет собой пиридинил или пиазолил; и q равняется 0, 1, 2 или 3.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₁₋₃алкил, дейтероC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкил, цианоC₁₋₃алкил, гидроксисC₁₋₃алкил, гидроксил, C₁₋₃алкокси, галогенC₁₋₃алкокси; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил или оксо.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, оксо, гидроксил, метил, -CHF₂, -CF₃ или -OCHF₂, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил или оксо.

22. Соединение по любому из пп. 1-19, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил, галогенC₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкилсульфонил; или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅циклоалкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-19 или п. 22, где каждый R¹¹ независимо представляет собой фтор, циано, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃ или -S(O)₂CH₃, или две группы R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

24. Соединение по любому из пп. 1-20, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, галогенC₁₋₃алкил или гидроксил.

25. Соединение по любому из пп. 1-20 или п. 22, где каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано или галогенC₁₋₃алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-20, п. 22 или п. 25, где каждый R^{11} независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

27. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице А или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с фактором В системы комплемента (CFB), включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 28.

30. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, неврологического заболевания или расстройства, заболевания легких, респираторного заболевания или нарушения, офтальмологического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек, включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 28.

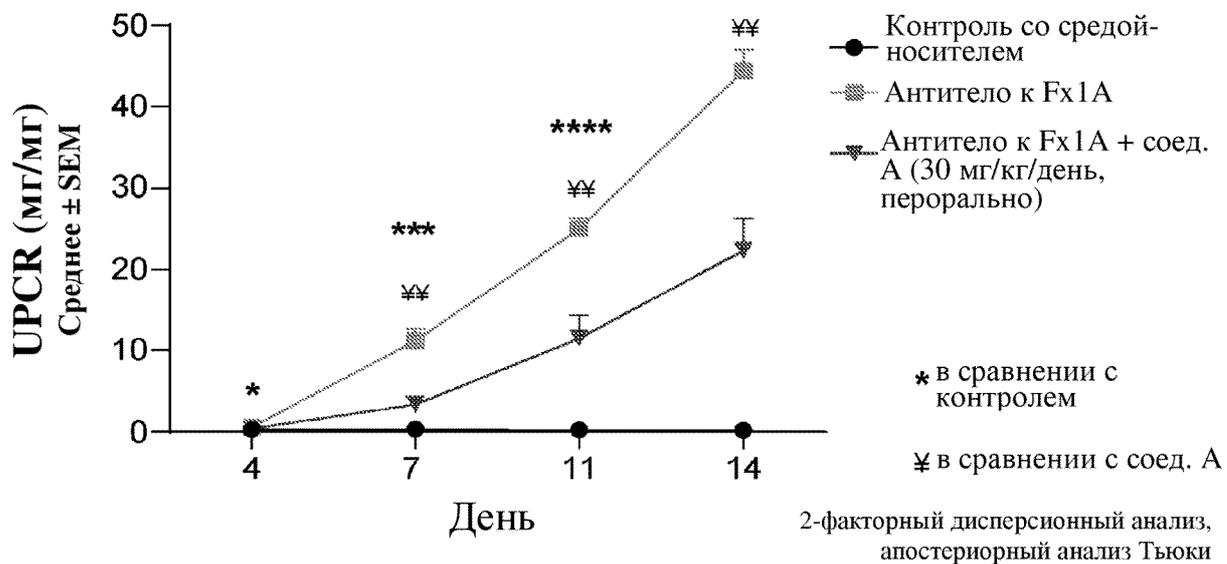
31. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, травматического повреждения головного мозга, болезни Паркинсона, возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии, диабетической ретинопатии, увеита, пигментного ретинита, макулярного отека, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харады, срединного увеита, дробьевидного ретинохориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцового пемфигоида, глазного пемфигоида, неартериальной ишемической нейропатии зрительного нерва, послеоперационного воспаления, окклюзии вен сетчатки, осложнений в результате гемодиализа, сверхострого отторжения аллотрансплантата, отторжения ксенотрансплантата, интерлейкин-2-индуцированной токсичности при терапии с применением ИЛ-2, воспалительных нарушений, воспаления при аутоиммунных заболеваниях, болезни Крона, респираторного дистресс-синдрома взрослых, миокардита, постишемического реперфузионного состояния, инфаркта миокарда, инсульта, баллонной ангиопластики, постгемодиализного синдрома при сердечно-легочном или почечном шунтировании, атеросклероза, гемодиализа, ишемии почек, реперфузии брыжеечной артерии после реконструкции аорты, инфекционного заболевания или сепсиса, нарушений иммунного комплекса и аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, системной красной волчанки (SLE), нефрита при SLE, пролиферативного нефрита, фиброза печени, гемолитической анемии, миастении гравис, регенерации тканей, регенерации нейронов, одышки, кровохарканья, ARDS, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), эмфиземы, эмболии и инфарктов

легких, пневмонии, заболеваний, вызванных вдыханием фиброгенной пыли, фиброза легких, астмы, аллергии, бронхоспазма, гиперчувствительного пневмонита, паразитарных заболеваний, синдрома Гудпасчера, легочного васкулита, иммунного васкулита Паучи, воспаления, ассоциированного с иммунным комплексом, антифосфолипидного синдрома, гломерулонефрита, ожирения и метаболического синдрома, включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 28.

32. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из заболевания почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, гломерулярной болезни почек, С3-гломерулопатии (С3G), IgA-нефропатии (IgAN), мембранозной нефропатии (MN), фокального сегментарного гломерулосклероза (FSGS), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), болезни плотных отложений (DDD), болезни минимальных изменений (MCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), ANCA-ассоциированного васкулита, волчаночного нефрита и поликистоза почек (PKD), включающий введение субъекту с таким заболеванием или нарушением терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 28.

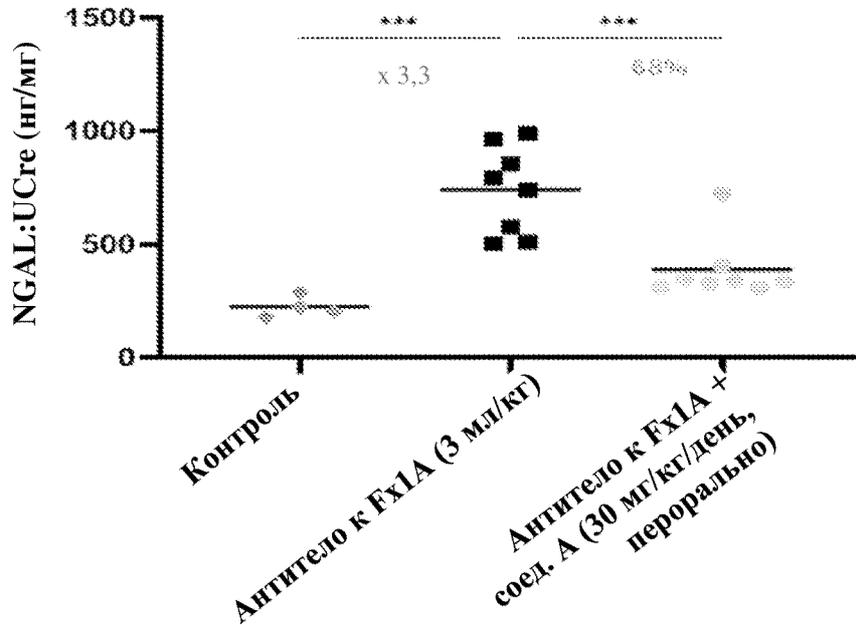
По доверенности

Соотношение белка и креатинина в моче в крысиной модели PHN ****



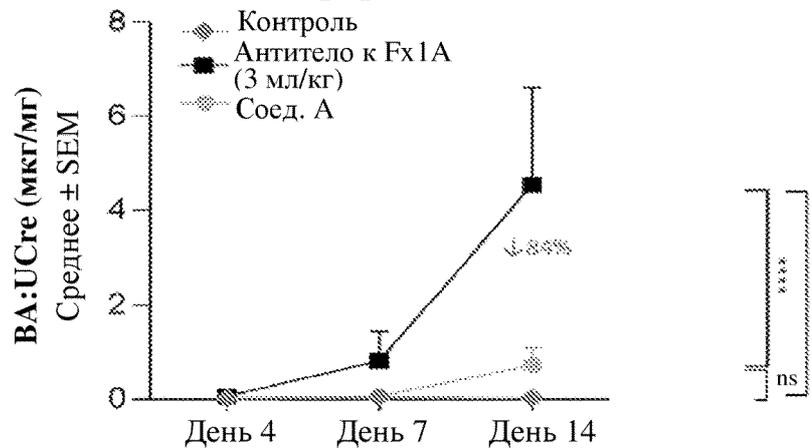
ФИГ. 1

**Выведение NGAL с мочой в день 14
исследования на крысах с PHN и при лечении
соединением А (30 мг/кг/день, перорально)**



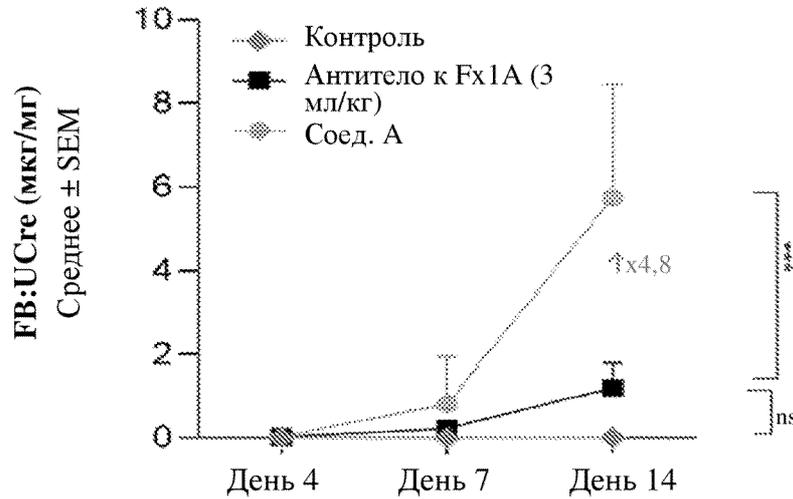
ФИГ. 2А

**Количественное определение фрагмента фактора Ва
системы комплемента в крысиной модели PHN
(лечение соединением А в концентрации 30 мг/кг/день,
перорально)**



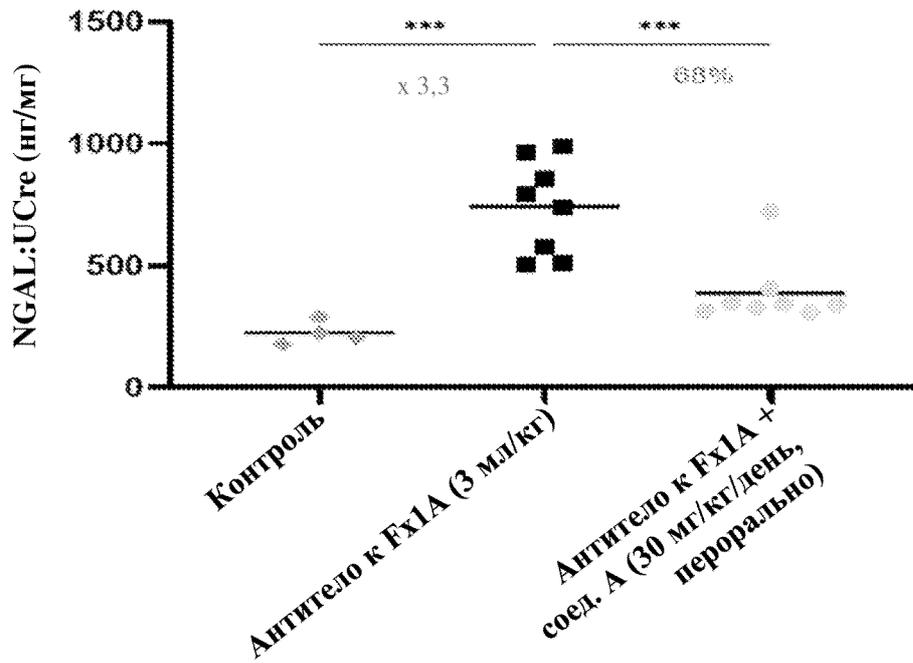
ФИГ. 2В

Повышение уровня полноразмерного фактора В системы комплемента в моче в крысиной модели PHN при использовании соединения А (30 мг/кг/день, перорально)



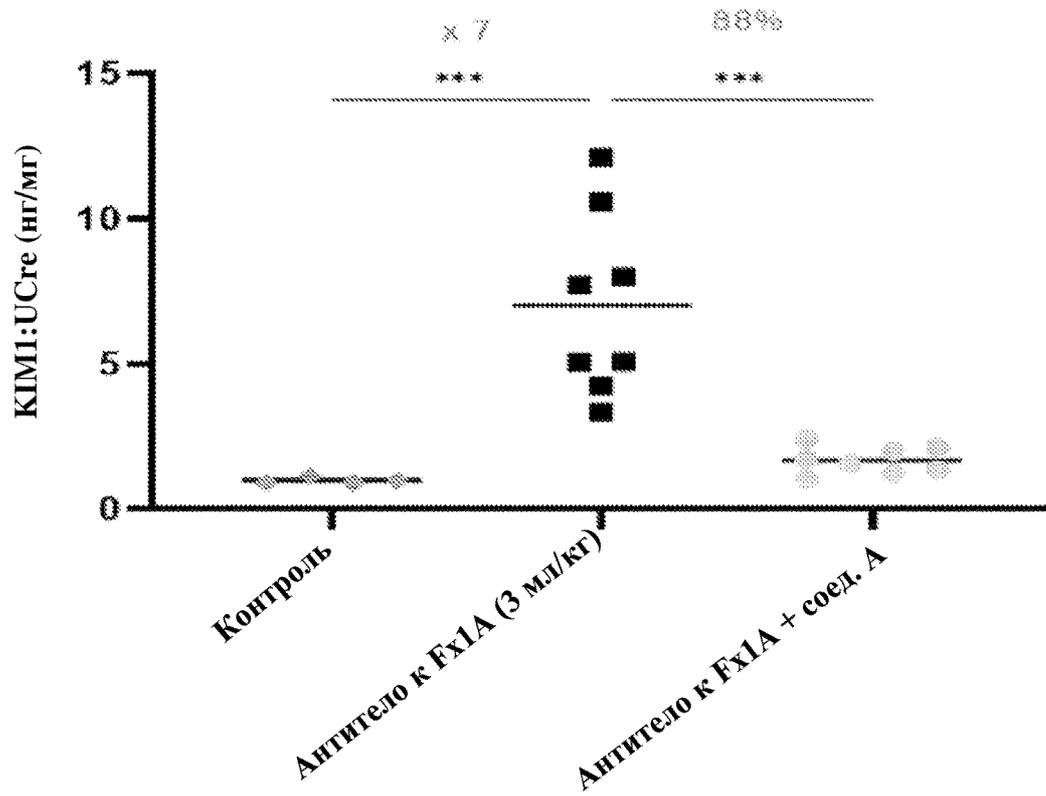
ФИГ. 3А

Выведение NGAL с мочой в день 14 исследования на крысах с PHN и при лечении соединением А (30 мг/кг/день, перорально)



ФИГ. 3В

**Выведение KIM1 с мочой в крысиной модели PHN при
лечении соединением А (30 мг/кг/день, перорально)**



ФИГ. 4