

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092586** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.03.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.14

(54) **ИНГИБИТОРЫ MAGL**

(31) 62/671,985

(32) 2018.05.15

(33) US

(86) PCT/US2019/032289

(87) WO 2019/222266 2019.11.21

(71) Заявитель:
ЛУНДБЕКК ЛА-ХОЙЯ РИСЕРЧ
СЕНТЕР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Грайс Шерил А., Бузард Дэниэл Дж.,
Шагхафи Майкл Б. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены карбаматы пиперазина и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными в качестве модуляторов MAGL. Кроме того, соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными для устранения боли.

202092586
A1

202092586

A1

ИНГИБИТОРЫ MAGL

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/671985, поданной 15 мая 2018 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

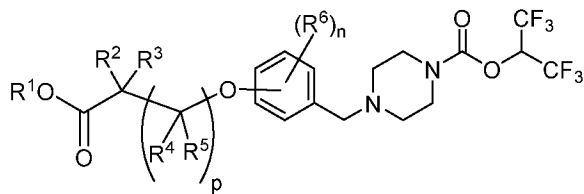
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Моноацилглицероллипаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем изобретении предусмотрены, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL, и их применение в качестве медицинских средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат раскрытые соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. В настоящем изобретении также предусмотрено применение раскрытых соединений в качестве лекарственных препаратов и/или в изготовлении лекарственных препаратов для ингибирования активности MAGL у теплокровных животных, таких как люди.

[0004] В одном аспекте представлено соединение формулы (I),



формула (I),

где

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила;

каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, -OR⁷, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₉гетероциклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₂₋₉гетероарила, где C₃₋₆циклоалкил, C₂₋

гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила и гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_{3-6} циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

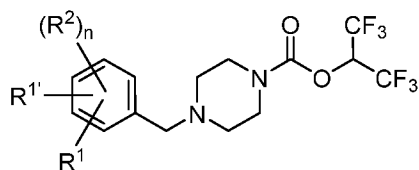
r равняется 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0005] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 и R^5 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-9} гетероциклоалкила и C_{2-9} гетероарила, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил и C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6}

алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$ и C_{3-6} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^7 независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$ и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой H.

[0006] В другом аспекте представлено соединение формулы (II),



формула (II),

где

R^1 представляет собой $-R^{14}$, $-OR^3$, $-SR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NH(R^4)$ или $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$;

$R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ или $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 ;

R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

$R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$, $-C_{3-6}$ циклоалкил- $C(O)OH$ или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $C(O)OH$;

Y представляет собой $-O-$ или $-N(R^{22})-$;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H , F и C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

$R^{8'}$ представляет собой $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11'}$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

$R^{9'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

$R^{10'}$ представляет собой C_{2-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

каждый R^{15} и R^{16} независимо выбран из H , F и C_{1-6} алкила;

каждый R^{17} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{18} и каждый R^{19} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила и гетероарила; или R^{18} и R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20} ;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_{3-6} циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{22} представляет собой H, C_{1-6} -алкил или $-SO_2R^{23}$;

R^{23} представляет собой C_{1-6} -алкил;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 2, 3 или 4;

q равняется 1, 2 или 3;

t равняется 0, 1 или 2; и

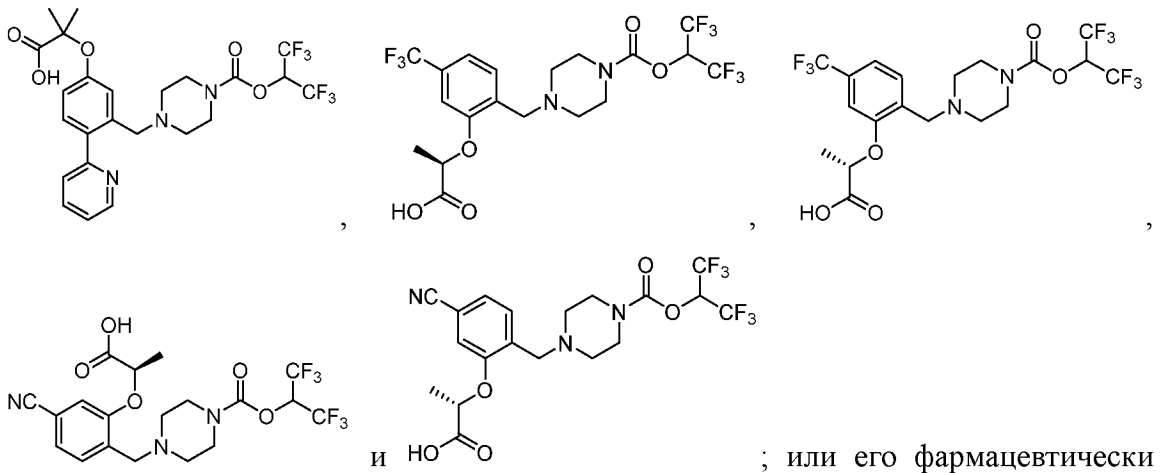
v равняется 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0007] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

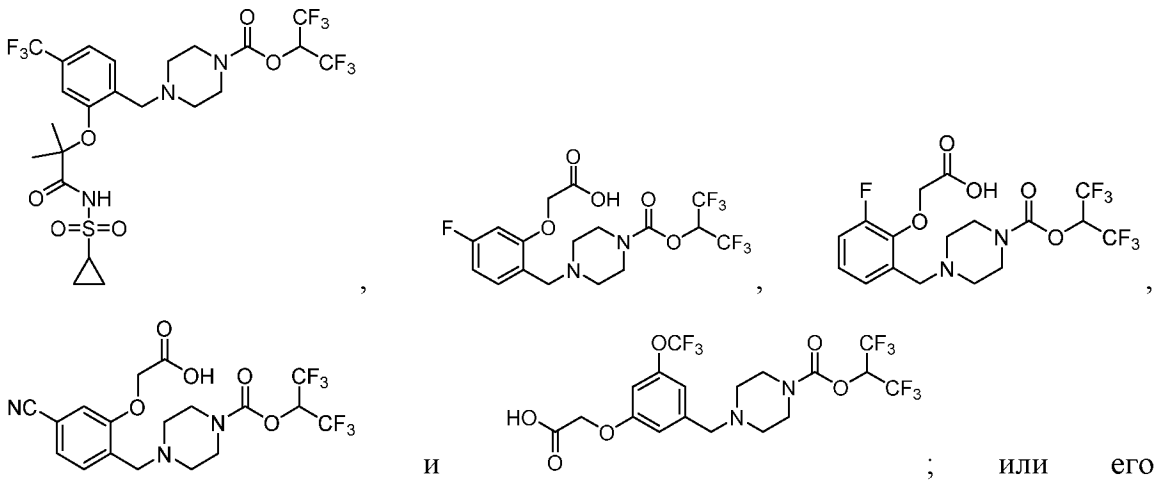
где R^{21} представляет собой C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} -алкила, галогена и C_{1-6} -галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{2-9} -гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{2-9} -гетероарил.

[0008] В другом аспекте представлено соединение, выбранное из:



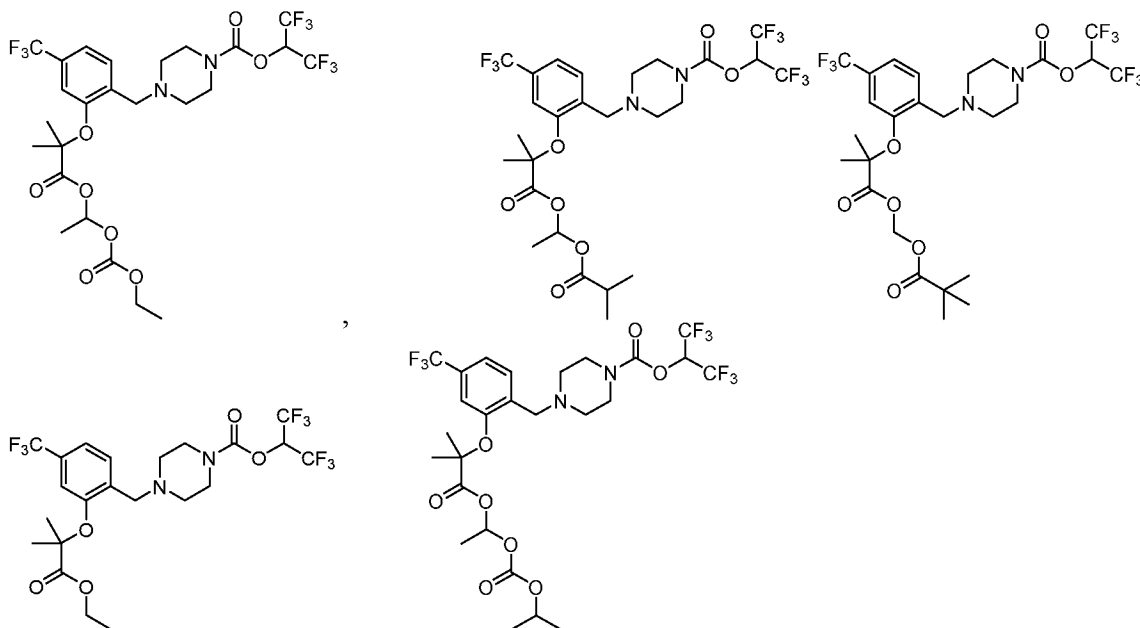
приемлемая соль или сольват.

[0009] В другом аспекте представлено соединение, выбранное из:



фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0010] В другом аспекте представлено соединение, выбранное из:



и

; или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват.

[0011] В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0012] В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой нейропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.

[0013] В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелиита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой эпилепсию/припадочное расстройство. В некоторых вариантах осуществления

заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейромиелит зрительного нерва (NMO). В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой синдром Туретта. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, ассоциированную с синдромом раздраженного кишечника.

[0014] В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (ADHD) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к соединениям, способным к ингибированию MAGL.

[0016] При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты. Если в данном документе используются диапазоны для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты их осуществления. Термин "приблизительно", если он относится к числу или к числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, к которым он относится, являются приближением в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает элемента, который в некоторых других вариантах осуществления, например, в варианте осуществления любых композиции в соответствии с

настоящим изобретением, состава, способа или процесса или т. п., описанных в данном документе, может "состоять из" или "по сути состоять из" описанных признаков.

Определения

[0017] При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано противоположное, следующие выражения имеют значение, указанное ниже.

[0018] При использовании в данном документе C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . C_1-C_x означает количество атомов углерода, которые образуют фрагмент, который оно обозначает (без учета необязательных заместителей).

[0019] "Амино" означает радикал $-NH_2$.

[0020] "Циано" означает радикал $-CN$.

[0021] "Нитро" означает радикал $-NO_2$.

[0022] "Окса" означает радикал $-O-$.

[0023] "Оксо" означает радикал $=O$.

[0024] "Тиоксо" означает радикал $=S$.

[0025] "Имино" означает радикал $=N-H$.

[0026] "Оксимо" означает радикал $=N-OH$.

[0027] "Алкил" или "алкилен" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*, C_1-C_{15} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*, C_1-C_{13} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*, C_1-C_8 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (*например*, C_1-C_6 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*, C_1-C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*, C_1-C_4 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*например*, C_1-C_3 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C_1-C_2 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (*например*, C_1 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*например*,

C₅-C₁₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0028] "Алкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы -O-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

[0029] "Алкенил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящего исключительно из атомов углерода и водорода, содержащего по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющего от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, этенил (т. е. винил), проп-1-енил (т. е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t

равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0030] "Алкинил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0031] "Арил" означает радикал, полученный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода с атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит исключительно водород и углерод в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т. е.* оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает без ограничения группы, такие как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "арил"

или префикс "ар-" (такой как в "аралкил") включает арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0032] "Арилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -арил, где арил определен выше.

[0033] "Аралкил" означает радикал формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например, метилен, этилен и т. п. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой алкиленовую цепь, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

[0034] "Аралкилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -аралкил, где аралкил определен выше.

[0035] "Аралкенил" означает радикал формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, определенную выше. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой алкениленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

[0036] "Аралкинил" означает радикал формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, определенную выше. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано

выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой алкиниленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

[0037] "Циклоалкил" означает устойчивый неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкилы являются насыщенными, (т. е. содержащими исключительно одинарные связи C-C) или частично ненасыщенными (т. е. содержащими одну или несколько двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C₃-C₈циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C₃-C₇циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C₃-C₆циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C₃-C₄циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т. е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -

$R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0038] "Галогено" или "галоген" означает заместители, представляющие собой бром, хлор, фтор или йод.

[0039] "Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

[0040] "Фторалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой фтор, определенными выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. Часть фторалкильного радикала, которая представляет собой алкил, является необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

[0041] "Галогеналкоксо" означает алкоксирадикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

[0042] "Гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклоалкильный радикал является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной

части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0043] "Гетероарил" означает радикал, полученный из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При использовании в данном документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы.

Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале является(являются) необязательно окисленным(окисленными). Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0044] "*N*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, который содержит по меньшей мере один атом азота, и в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0045] "*C*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0046] "Гетероарилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы *O*-гетероарил, где гетероарил определен выше.

[0047] "Гетероарилалкил" означает радикал формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно

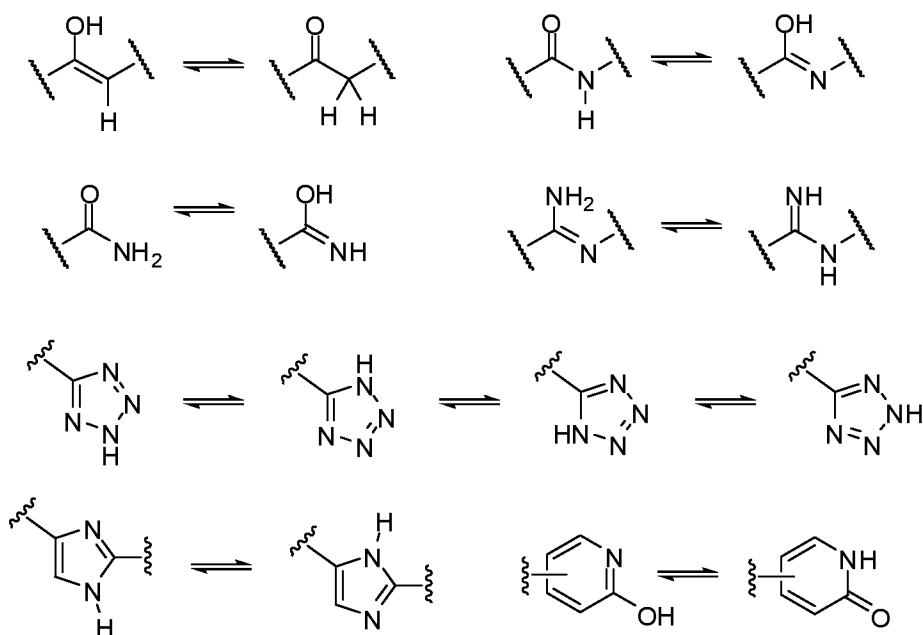
присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкильного радикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

[0048] "Гетероарилалкоксокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксоксирадикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкоксоксирадикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или как (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытые в данном документе, рассматриваются в контексте настоящего изобретения. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры (например, *цис*- или *транс*-). Подобным образом также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" означает *E*- или *Z*-геометрические изомеры (например, *цис*- или *транс*-) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры относительно бензольного кольца.

[0050] "Таутомер" означает молекулу, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, находятся в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация является возможной, будет присутствовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение

таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие.



[0051] "Необязательный" или "необязательно" подразумевает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает и случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" подразумевает, что арильный радикал является замещенным или не является замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

[0052] "Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из пиразольных соединений, описанных в данном документе, охватывает все без исключения формы подходящих с точки зрения фармации солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0053] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота,

серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п. Также включены соли, образованные с использованием органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и они включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, иллюстративные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений получают путем приведения форм свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты для получения соли.

[0054] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с использованием металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли,

полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дипропилендиамины, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамины, этилендианилина, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. п. См. Berge et al., выше.

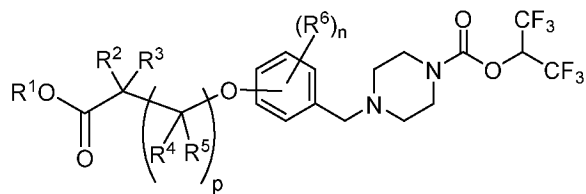
[0055] При использовании в данном документе "лечение", или "осуществление лечения", или "смягчение", или "облегчение" используют взаимозаменяемо в данном документе. Такие термины означают подход к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под "терапевтической пользой" подразумевается устранение или уменьшение интенсивности лежащего в основе расстройства, лечение которого осуществляют. Также терапевтическая польза достигается при устранении или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе расстройством. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, проявляющему один или несколько физиологических симптомов заболевания, несмотря на то, что диагноз данного заболевания не был поставлен.

Соединения

[0056] Соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанные в данном документе, которые являются модуляторами MAGL. Данные соединения и композиции, содержащие такие соединения, применимы для устранения боли. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанные в данном документе, применимы для лечения эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва (NMO),

синдрома Туретта, болезни Альцгеймера или боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника.

[0057] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I),



формула (I),

где

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила;

каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, -OR⁷, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₉гетероциклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₂₋₉гетероарила, где C₃₋₆циклоалкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₂₋₉гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкокси;

каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₃₋₆циклоалкила;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, арила и гетероарила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, оксо, -CN и C₃₋₆циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равняется 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0058] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 1, и R^4 и R^5 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^2 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^2 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-CH_3$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 2.

[0060] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$, C_3 -циклоалкила, C_{2-9} гетероциклоалкила и C_{2-9} гетероарила, где C_3 -циклоалкил, C_2 -

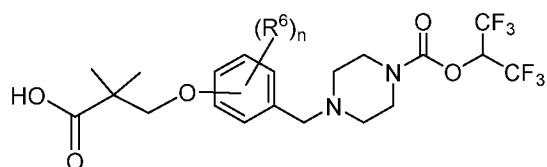
гетероциклоалкил и С₂-гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, С₁-алкила, С₁₋₆галогеналкила и С₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из С₁₋₆алкила, галогена, -CN, С₁₋₆галогеналкила, -OR⁷ и С₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из С₁₋₆алкила, галогена, -CN, С₁₋₆галогеналкила, -OR⁷ и С₃₋₆циклоалкила, где каждый R⁷ независимо выбран из С₁₋₆алкила и С₁₋₆галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из С₁₋₆алкила, галогена, -CN и С₁₋₆галогеналкила.

[0061] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ независимо выбран из С₁₋₆алкила, галогена, -CN, С₁₋₆галогеналкила, -OR⁷, С₃₋₆циклоалкила, С₂-гетероциклоалкила и С₂-гетероарила, где С₃₋₆циклоалкил, С₂-гетероциклоалкил и С₂-гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила и С₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой С₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет С₁₋₆галогеналкил. В некоторых

вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-OR^7$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет

собой незамещенный C₃₋₆циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой C₂₋₉гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой C₂₋₉гетероарил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R⁶ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероарил.

[0062] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia):



формула (Ia),

где

каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, -OR⁷, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₉гетероциклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₂₋₉гетероарила, где C₃₋₆циклоалкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₂₋₉гетероарил

необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила и C₁₋₆-алкокси;

каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила и C₃₋₆-циклоалкила;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, арила и гетероарила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, независимо замещенное одним, двумя или тремя R¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, оксо-, -CN и C₃₋₆-циклоалкила; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0063] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 2.

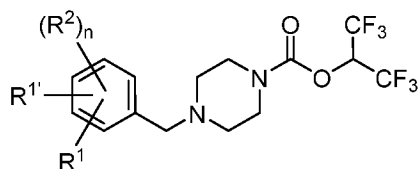
[0064] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆-алкила, галогена, -CN, C₁₋₆-галогеналкила, -OR⁷, C₃₋₆-циклоалкила, C₂₋₉-гетероциклоалкила и C₂₋₉-гетероарила, где C₃₋₆-циклоалкил, C₂₋₉-гетероциклоалкил и C₂₋₉-гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила и C₁₋₆-алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆-алкила, галогена, -CN, C₁₋₆-галогеналкила, -OR⁷ и C₃₋₆-циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆-алкила, галогена, -CN, C₁₋₆-галогеналкила, -OR⁷ и C₃₋₆-циклоалкила, где каждый R⁷ независимо выбран из C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆-алкила, галогена, -CN и C₁₋₆-галогеналкила.

[0065] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 независимо выбран из C_{1-6} -алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} -галогеналкила, $-OR^7$, C_{3-6} -циклоалкила, C_{2-9} -гетероциклоалкила и C_{2-9} -гетероарила, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил и C_{2-9} -гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой $-OR^7$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 выбран из C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6

представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, R^6 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления

представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{2-9} гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^6 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероарил.

[0066] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II):



формула (II),

где

R^1 представляет собой $-R^{14}$, $-OR^3$, $-SR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NH(R^4)$ или $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$;

$R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ или $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 ;

R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

$R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$, $-C_{3-6}$ циклоалкил- $C(O)OH$ или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $C(O)OH$;

Y представляет собой $-O-$ или $-N(R^{22})-$;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H, F и C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

$R^{8'}$ представляет собой $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

$R^{9'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

$R^{10'}$ представляет собой C_{2-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

каждый R^{15} и R^{16} независимо выбран из H, F и C_{1-6} алкила;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_3 -циклоалкила;

каждый R^{18} и каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_3 -циклоалкила, арила и гетероарила; или R^{18} и R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20} ;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_3 -циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил или C_3 -циклоалкил;

R^{22} представляет собой H, C_{1-6} алкил или $-SO_2R^{23}$;

R^{23} представляет собой C_{1-6} алкил;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 2, 3 или 4;

q равняется 1, 2 или 3;

t равняется 0, 1 или 2; и

v равняется 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0067] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{2-9} -гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{2-9} -гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{2-9} -гетероарил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых

вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1, 2, или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, и R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет

или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[0070] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$. В некоторых вариантах

осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)CH_2C(O)OH$.

[0071] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-C_{3-6}$ циклоалкил- $C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-NH(R^4)$, и R^4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $C(O)OH$.

[0072] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^5 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одним или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$, и $R^{10'}$ представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где $R^{8'}$ представляет собой $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ представляет собой $-NH_2SO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{8'}$ представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{8'}$ представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{8'}$ представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила,

C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$.

[0073] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси, и R^4

представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой $-N(R^{22})-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y представляет собой $-N(R^{22})-$, и R^{22} представляет собой $-SO_2R^{23}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, и R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$,

и R^{21} представляет собой C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила,

C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[0074] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, и v равняется 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, и v равняется 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, и v равняется 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси,

R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, и v равняется 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_3$, и R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$, R^5 представляет собой $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси, и R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)CH_2C(O)OH$.

[0075] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, и R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8

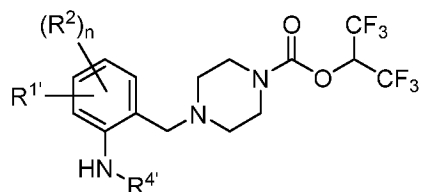
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой $-N(R^{22})-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$, R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y представляет собой $-N(R^{22})-$, и R^{22} представляет собой $-SO_2R^{23}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах

представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, и R^{14} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0079] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-\text{OR}^{14}$, и R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$, и Y представляет собой $-\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$, и Y представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{22})-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, R^{14} представляет собой $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_q\text{-R}^8$, Y представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{22})-$, и R^{22} представляет собой $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено

или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, и R^{14} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, и R^{14} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-R^{14}$, и R^{14} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0080] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CR}^6\text{R}^7)-\text{R}^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CR}^6\text{R}^7)-\text{R}^8$, и R^6 и R^7 независимо выбраны из H и C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CR}^6\text{R}^7)-\text{R}^8$, и каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CR}^6\text{R}^7)-\text{R}^8$, и R^6 и R^7 представляют собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, и R^9 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$. В некоторых вариантах



формула (IIa),

где

$R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

$R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$, $-C_{3-6}$ циклоалкил- $C(O)OH$ или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $C(O)OH$;

Y представляет собой $-O-$ или $-N(R^{22})-$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H , F и C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

$R^{8'}$ представляет собой $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

$R^{9'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

$R^{10'}$ представляет собой C_{2-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{18} и каждый R^{19} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила и гетероарила; или R^{18} и R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20} ;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_{3-6} циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{22} представляет собой H, C_{1-6} алкил или $-SO_2R^{23}$;

R^{23} представляет собой C_{1-6} алкил;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 2, 3 или 4; и

q равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0086] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{2-9} гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В

некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероарил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$, и $R^{10'}$ представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления

представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$.

[0088] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и каждый R^6 и

каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и каждый R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, и Y представляет собой $-N(R^{22})-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y представляет собой $-N(R^{22})-$, и R^{22} представляет собой $-SO_2R^{23}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, и R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. В некоторых вариантах осуществления

представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$, R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[0089] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено

соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

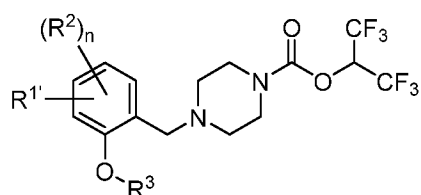
[0090] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{4'}$ представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где n равняется 3.

[0092] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или $-\text{OR}^{17}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$ или C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген. В некоторых

некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

[0095] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb):



формула (IIb),

где

R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси; каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ или $-(CR^6R^7)_t-C_3$ -
 6циклоалкил- R^8 ;

Y представляет собой $-O-$ или $-N(R^{22})-$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H, F и C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7
 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 -
 6циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_3 -
 6циклоалкила;

каждый R^{18} и каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_3 -6циклоалкила,
 арила и гетероарила; или R^{18} и R^{19} вместе с атомом азота, к которому они
 присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно
 замещенное одним, двумя или тремя R^{20} ;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо,
 $-CN$ и C_3 -6циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил или C_3 -6циклоалкил;

R^{22} представляет собой H, C_{1-6} алкил или $-SO_2R^{23}$;

R^{23} представляет собой C_{1-6} алкил;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 2, 3 или 4;

q равняется 1, 2 или 3; и

t равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0096] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы
 (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет
 собой C_3 -6циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_3 -
 6циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены
 одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} -
 6галогеналкила и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено

соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{2-9} -гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{2-9} -гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой незамещенный C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой незамещенный C_{2-9} -гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой незамещенный C_{2-9} -гетероарил.

[0097] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, и R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[0099] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 , и t равняется 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 , и t равняется 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 , и t равняется 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой -

циклопропил-С(О)ОН. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой -циклобутил-С(О)ОН. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой -циклопентил-С(О)ОН.

[00100] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3.

[00101] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или $-OR^{17}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$ или C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1, и R^2 представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение

некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 3, и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} -галогеналкил.

[00104] Дополнительные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, включают комбинации из одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

Получение соединений

[00105] Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с известными методиками органического синтеза, используя коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из стандартных коммерческих источников, в том числе от Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, в том числе Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хопог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals

(Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific, (Колумбия, Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, Калифорния), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

[00106] Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-

57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00107] Конкретные и аналогичные реагенты также можно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, присваиваемых Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны во многих общественных и университетских библиотеках, а также посредством баз данных, доступных онлайн (можно связаться с Американским химическим обществом, Вашингтон, округ Колумбия, для более подробной информации). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают под заказ на предприятиях химического синтеза, при этом многие из стандартных химических предприятий (*например*, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей карбаматов пиперазина, описанных в данном документе, можно привести P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в данном документе

Изомеры

[00108] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (*E*-), и "zusammen-" (*Z*-) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения находятся в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры, соответствующие формулам, описанным в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр находится в R-конфигурации или в S-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предусмотренных в данном документе,

смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные на одной стадии получения, при смешивании или при взаимном превращении, являются пригодными в применениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров в результате хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем проведения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, значения температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционная способность и т. д.), и их разделяют с использованием таких различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно с помощью методик отделения/разделения, основанных на отличиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с разделяющим средством, с помощью любых практических способов, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно

встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольват, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными для анализа распределения в ткани лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшения необходимой дозы. В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, метят с помощью других способов, в том числе без ограничения с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемиллюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и

неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящими кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Сольваты

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде сольватов. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00114] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты получают, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, в том числе без ограничения диоксана, тетрагидрофурана или метанола. Кроме того, соединения, предусмотренные в данном документе, находятся в несольватированной, а также в сольватированной формах. Как правило, для целей соединений и способов, предусмотренных в данном документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Пролекарства

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме пролекарства. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены

способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

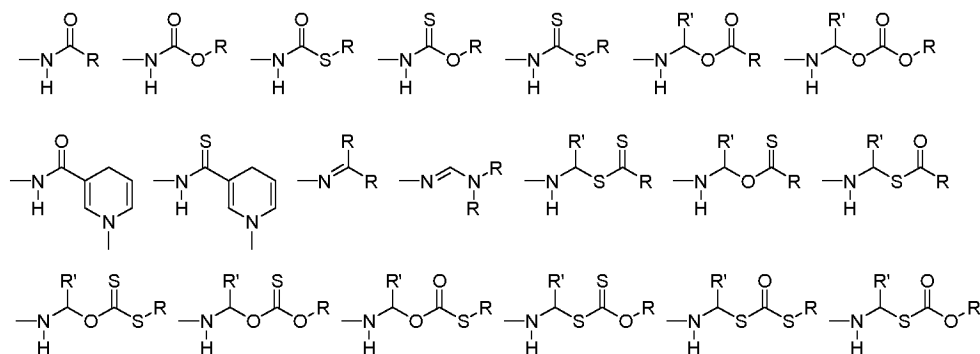
[00116] В некоторых вариантах осуществления пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связана посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксигруппой или группой, представляющей собой остаток карбоновой кислоты, в соединениях по настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон. В других вариантах осуществления пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связан с соединением по настоящему изобретению.

[00117] Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данном документе, также включают без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-замещенные основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие свободные амино-, амидо-, гидроксид- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы являются дериватизованными в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все такие фрагменты пролекарств включают группы, включающие без ограничения функциональные группы в виде остатков простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

[00118] Пролекарства, содержащие гидроксигруппу, включают сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры серной кислоты и дисульфидсодержащие сложные эфиры; простые эфиры, амиды,

карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, указанные в *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

[00119] Пролекарства, которые являются производными амина, включают без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

[00120] В некоторых случаях участки в любых частях ароматического кольца подвержены различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей при ароматических кольцевых структурах уменьшает, сводит к минимуму или исключает данный метаболический путь.

Фармацевтические композиции

[00121] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанное в данном документе, вводят в виде химически чистого вещества. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанное в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

[00122] Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или вспомогательное(вспомогательные) вещество(вещества)) является(являются)

приемлемым(приемлемыми) или подходящим(подходящими), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т. е. субъекта) композиции.

[00123] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00124] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00125] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00126] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00127] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00128] В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанное в данном документе, является практически чистым, то есть оно содержит менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как контаминирующие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[00130] Такие фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения.

[00131] Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент составляют, например, со стандартными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

[00132] В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например, с водой, с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь на основе соединения по настоящему изобретению или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких предварительно составленных композиций как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композиция легко разделяется

на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00133] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) композицию по настоящему изобретению смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, докюзат натрия, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные средства. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00134] В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В некоторых вариантах осуществления формованные

таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют линию разлома или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00135] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или в их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, 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, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

[00136] В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилена с сорбитом или сорбитаном, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00137] В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания композиции по настоящему изобретению с одним или несколькими подходящими, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, предусматриваемыми, например, маслом какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в полости тела и высвободить активное средство.

[00138] Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны,

гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[00139] В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00140] В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси таких веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00141] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в форме глазных капель для офтальмологического введения.

[00142] Композиции и соединения, раскрытые в данном документе, альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это обеспечивают путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления применяют неводную суспензию (например, с фторуглеродным пропеллентом). В некоторых вариантах осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие усилия сдвига на средство, которое приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии композиции по настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции по настоящему изобретению, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (виды Tween, виды Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты,

такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[00143] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, предусматривают композицию по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые ресуспендируют в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные компоненты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого пациента, или суспендирующие средства или загустители.

[00144] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00145] Также рассматриваются фармацевтические составы для энтерального применения, содержащие соединение по настоящему изобретению и энтеросолюбильный материал и соответствующие им фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолюбильные материалы означают полимеры, которые являются по сути нерастворимыми в кислотной среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) от желудка до толстой кишки и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и повздошную кишку. Значение pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, значение pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5, и значение pH дистальной повздошной кишки составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы являются нерастворимыми, например, при pH до приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8,

приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолюбильные материалы включают ацетат-фталат целлюлозы (САР), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), фталат поливинилацетата (РVАР), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), ацетат тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, ацетат-гексагидрофталат целлюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, ацетат-малеат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового простого эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-этилакрилат хлортриметиламмония, природные смолы, такие как зеин, шеллак и копал, канифоль, и некоторые коммерчески доступные энтеросолюбильные дисперсные системы (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из указанных выше материалов является либо известной, либо легко определяемой *in vitro*.

[00146] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанное в данном документе, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00147] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим при заболевании, подлежащем лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящие доза и схема лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или

частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без заболевания и/или выживаемость в целом, или уменьшение тяжести симптома). Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00148] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или больше.

Способы

[00149] В данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL оценивается с помощью процедур, известных в данной области техники и/или описанных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента.

[00150] Также в данном документе раскрыты способы лечения и/или предупреждения нарушения, такого как одно или несколько из острых или хронических боли и нейропатии, у пациента, нуждающегося в этом. Раскрытые способы предусматривают введение фармацевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

[00151] В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения нейропатической боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, нуждающемуся в

этом, для устранения указанной нейропатической боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной воспалением, у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли, обусловленной воспалением. В другом варианте осуществления представлен способ лечения комплексного регионального болевого синдрома у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00152] В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (НМО), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В другом варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения рассеянного склероза у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиелита зрительного нерва (НМО) у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента,

предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00153] В другом варианте осуществления представлен способ устранения острой боли, боли, обусловленной воспалением, боли, обусловленной раком, боли, обусловленной периферической нейропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, спастичности или боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита или функциональной диспепсии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения острой боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной воспалением, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной раком, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или

(IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной периферической нейропатией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения центральной боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения фибромиалгии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa), или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения спастичности или боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения функциональной боли в груди у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения ревматоидного артрита у пациента,

нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной диспепсии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00154] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения хронического двигательного тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00155] В другом варианте осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления (IOP) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения глаукомы у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00156] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (ADHD) у пациента,

нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00157] В другом варианте осуществления представлен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00158] В другом варианте осуществления представлен способ устранения зуда у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00159] В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00160] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ синергического потенцирования активности опиоидных анальгетиков у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидных анальгетиков, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ снижения острых побочных эффектов, ассоциированных с опиоидным анальгетиком, у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидного анальгетика, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы

(I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00161] В другом варианте осуществления представлен способ лечения дистонии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00162] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) или связанных с ALS симптомов у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00163] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения возбуждения при аутизме у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00164] В другом варианте осуществления представлен способ лечения нарушения сна или нарушения функции мочевого пузыря, ассоциированных с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00165] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения болезни Хантингтона у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00166] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ для болезни Паркинсона у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00167] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ улучшения функционального исхода после инсульта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00168] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения травматического повреждения головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00169] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения невралгии тройничного нерва у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения невралгии языкоглоточного нерва у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00170] В определенных вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa) или (IIb).

[00171] Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Будет понятно, что необходимая доза для применения в любом конкретном варианте применения будет варьироваться от пациента к пациенту, не только в зависимости от выбранных конкретных соединения или композиции, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, лечение которого осуществляют, возраста и состояния пациента, параллельного применения лекарственных препаратов или особого рациона, которого после этого будет придерживаться пациент, и других факторов, при этом

соответствующая доза будет окончательно определяться лечащим врачом. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, рассматриваемое соединение, раскрытое в данном документе, вводится перорально, подкожно, местно, парентерально, в виде спрея путем ингаляции или ректально в виде составов в стандартной дозе, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики инфузии.

[00172] Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного средства в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, проводят в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение множества терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в различное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

[00173] По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (например, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства или множества одиночных составов (например, капсул) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально. Альтернативно,

например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

[00174] Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и средствами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект достигается, если немедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

[00175] Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно активные ингредиенты представлены в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

[00176] К примеру, например, для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для устранения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (СВ-1 или СВ-2), ингибитор СОХ-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для устранения боли, которые вводят совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

[00177] Другие рассматриваемые терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсалаат, дифлунисал, дексипрофен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, целекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

[00178] Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях в отношении различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

[00179] Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное.

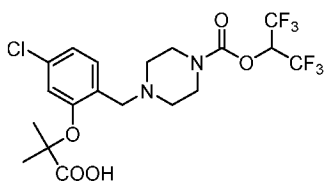
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
Boc или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент(эквиваленты)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиный-3-оксида гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LAH	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота

THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

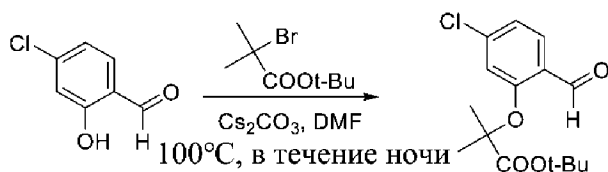
I. Химический синтез

[00180] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Значения выхода не были оптимизированы. Значения времени реакции являются примерными и не были оптимизированы. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в ppm (δ), а константы взаимодействия (J) приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

Пример 1. **2-(5-Хлор-2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота**

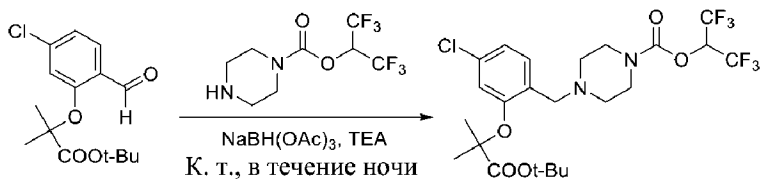


Стадия 1. **Получение *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата**



[00181] В круглодонную колбу загружали 4-хлор-2-гидроксибензальдегид (1,00 г, 6,41 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаноат (2,85 г, 12,8 ммоль, 2,00 экв.), карбонат цезия (6,27 г, 19,2 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,450 г (выход 24%) *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 243 [M+H-t-Bu]⁺.

Стадия 2. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00182] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)-2-метилпропаноат (384 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилат (434 мг, 1,55 ммоль, 1,20 экв.), TEA (391 мг, 3,87 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия (820 мг, 3,87 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 300 мг (выход 41%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 563 [M+H]⁺.

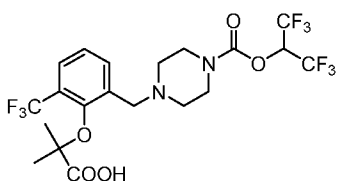
Стадия 3. Получение 2-(5-хлор-2-(((4-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



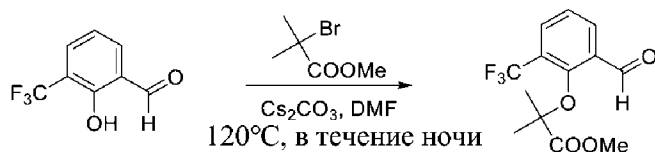
[00183] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,534 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную HCl (5 мл) и 1,4-диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (5 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл),

высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 69,1 мг (выход 26%) 2-(5-хлор-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,10 - 7,01 (m, 3H), 5,77 - 5,68 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,72 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. 2-(2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановая кислота



Стадия 1. Получение метил-2-(2-формил-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноата



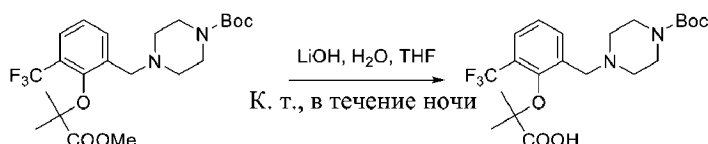
[00184] В круглодонную колбу загружали 2-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.), метил-2-бром-2-метилпропаноат (1,89 г, 10,5 ммоль, 2,00 экв.), карбонат цезия (5,14 г, 15,8 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,650 г (выход 43%) метил-2-(2-формил-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноата в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,22 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Стадия 2. Получение трет-бутил-4-(2-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



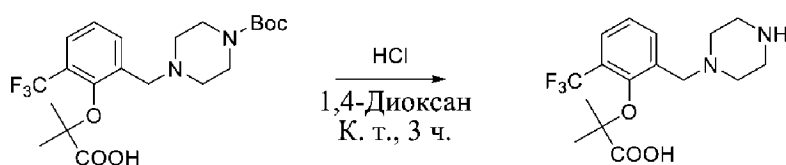
[00185] В круглодонную колбу загружали метил-2-(2-формил-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноат (250 мг, 0,860 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (192 мг, 1,03 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия (548 мг, 2,58 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 310 мг (выход 78%) *трет*-бутил-4-(2-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение 2-(2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



[00186] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(2-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (340 мг, 0,740 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (267 мг, 11,1 ммоль, 15,0 экв.), воду (5 мл) и THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг (выход 91%) 2-(2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Получение 2-метил-2-(2-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты



[00187] В круглодонную колбу загружали 2-(2-((4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановую кислоту (300 мг, 0,673 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную HCl (2 мл) и 1,4-диоксан (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 233 мг (количественный выход) 2-метил-2-(2-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 347 [M+H]⁺.

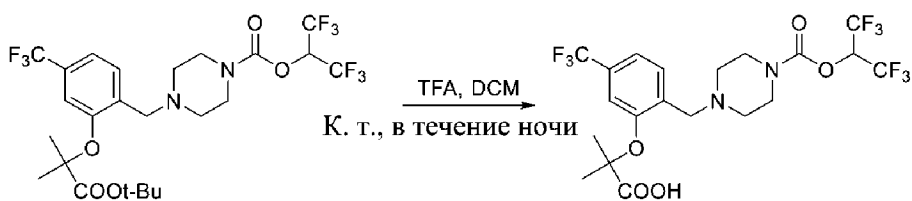
Стадия 5. Получение 2-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



[00188] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (226 мг, 1,34 ммоль, 2,00 экв.), трифосген (140 мг, 0,470 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли по каплям DIPEA (260 мг, 2,02 ммоль, 3,00 экв.). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч. при комнатной температуре добавляли 2-метил-2-(2-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)фенокси)пропановую кислоту (233 мг, 0,670 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (250 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 146,1 мг (выход 40%) 2-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,69 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,2

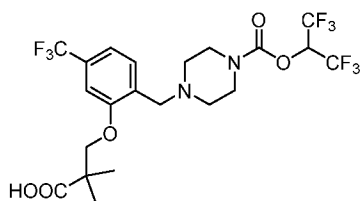
0,720 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия (511 мг, 2,41 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 300 мг (выход 84%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 597 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 2-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты

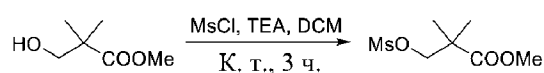


[00191] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты (200 мг, 0,335 ммоль, 1,00 экв.), TFA (3 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 60,9 мг (выход 34%) 2-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,54 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,18 - 6,10 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,71 (s, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 541 [M+H]⁺.

Пример 4. 3-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановая кислота

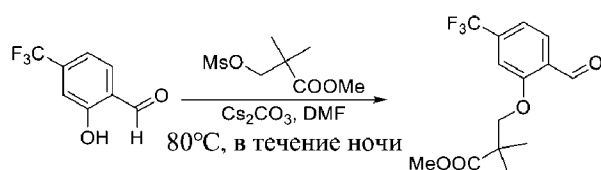


Стадия 1. Получение метил-2,2-диметил-3-((метилсульфонил)окси)пропаноата



[00192] В круглодонную колбу загружали метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (0,626 г, 4,74 ммоль, 1,00 экв.), TEA (1,44 г, 14,2 ммоль, 3,00 экв.), метансульфонилхлорид (0,810 г, 7,11 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,28 г (неочищенного) метил-2,2-диметил-3-((метилсульфонил)окси)пропаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 211 [M+H]⁺.

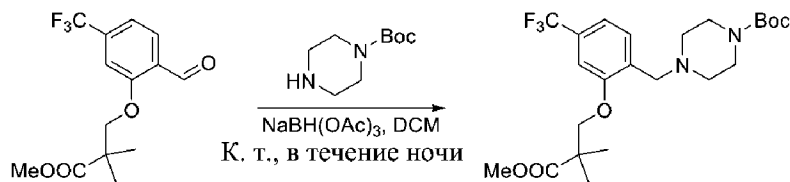
Стадия 2. Получение метил-3-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропаноата



[00193] В круглодонную колбу загружали 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегид (0,300 г, 1,58 ммоль, 1,00 экв.), метил-2,2-диметил-3-((метилсульфонил)окси)пропаноат (0,995 г, 4,73 ммоль, 3,00 экв.), карбонат цезия (2,06 г, 6,32 ммоль, 4,00 экв.) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1 × 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг (выход 83%) метил-3-(2-формил-5-

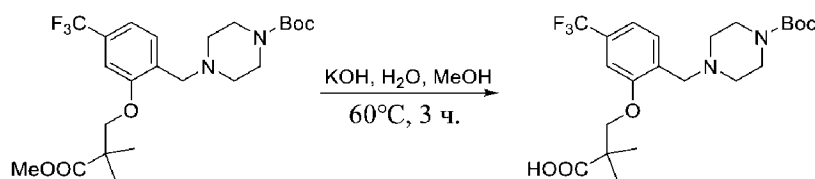
(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 305 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-4-(2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00194] В круглодонную колбу загружали метил-3-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропаноат (0,400 г, 1,31 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,367 г, 1,97 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,11 г, 5,24 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 150 мг (выход 24%) *трет*-бутил-4-(2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 475 [M+H]⁺.

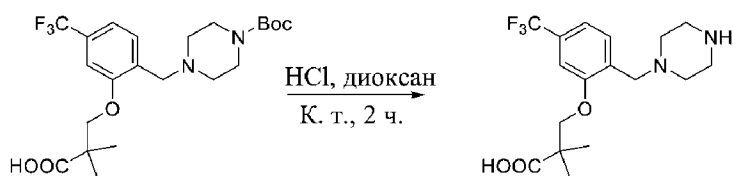
Стадия 4. Получение 3-(2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты



[00195] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,253 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5 мл), воду (1 мл) и KOH (284 мг, 5,06 ммоль, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 60°C и гасили водой (3 мл). Значение pH раствора регулировали до 6 с помощью HCl (1 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1 × 40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

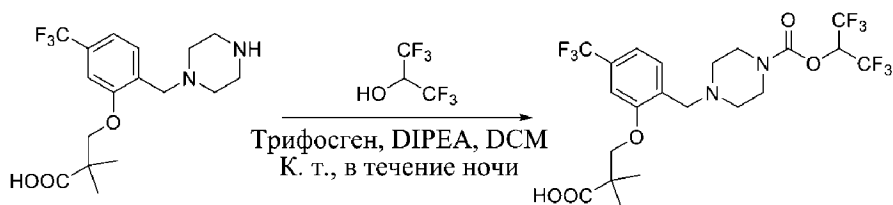
пониженном давлении с получением 60,0 мг (выход 52%) 3-(2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 461 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 2,2-диметил-3-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты



[00196] В круглодонную колбу загружали 3-(2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановую кислоту (60,0 мг, 0,130 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и концентрированную HCl (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 70,0 мг (неочищенной) 2,2-диметил-3-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 361 [M+H]⁺.

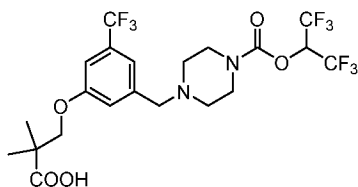
Стадия 6. Получение 3-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты



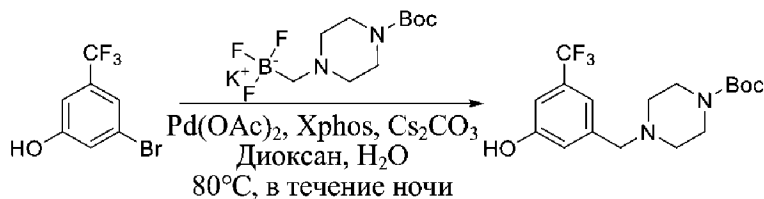
[00197] В круглодонную колбу загружали трифосген (34,7 мг, 0,117 ммоль, 0,70 экв.), DCM (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (56,1 мг, 0,334 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (108 мг, 0,835 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли 2,2-диметил-3-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановую кислоту (60,0 мг, 0,167 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли,

промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 13,7 мг (выход 15%) 3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300МГц, Метанол- d_4) δ 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,24 - 7,05 (m, 2H), 6,16 - 6,08 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 2,55 (s, 4H), 1,32 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. 3-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановая кислота

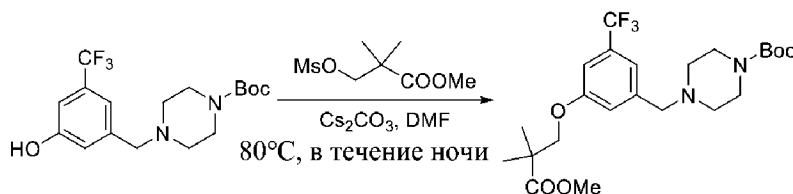


Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



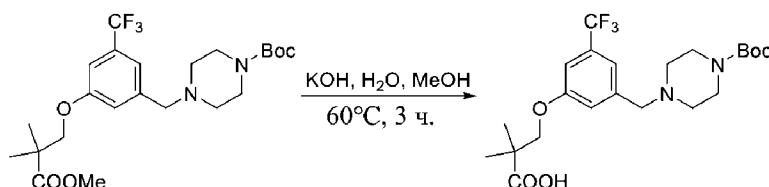
[00198] В круглодонную колбу загружали 3-бром-5-(трифторметил)фенол (400 мг, 1,66 ммоль, 1,00 экв.), ацетат палладия (18,6 мг, 0,0830 ммоль, 0,05 экв.), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (79,2 мг, 0,166 ммоль, 0,10 экв.), карбонат цезия (1,62 г, 4,98 ммоль, 3,00 экв.), (4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-илметил]трифторборат калия (765 мг, 2,50 ммоль, 1,50 экв.), диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1 × 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 580 мг (выход 97%) трет-бутил-4-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-4-(3-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00199] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,556 ммоль, 1,00 экв.), метил-2,2-диметил-3-((метилсульфонил)окси)пропаноат (пример 4, стадия 1; 351 мг, 1,67 ммоль, 3,00 экв.), карбонат цезия (725 мг, 2,23 ммоль, 4,00 экв.) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 250 мг (выход 95%) *трет*-бутил-4-(3-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 475 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 3-(3-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты



[00200] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(3-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропокси)-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (474 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид калия (560 мг, 9,98 ммоль, 10,00 экв.), MeOH (10 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 60°C. Значение pH раствора регулировали до pH 6 с помощью HCl (1 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1 × 40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (выход 43%) 3-(3-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты.

ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты в виде твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 461 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 2,2-диметил-3-(3-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты



[00201] В круглодонную колбу загружали 3-(3-((4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановую кислоту (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл) и концентрированную HCl (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг (неочищенной) 2,2-диметил-3-(3-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 361 [M+H]⁺.

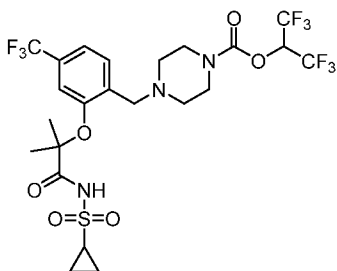
Стадия 5. Получение 3-(3-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты



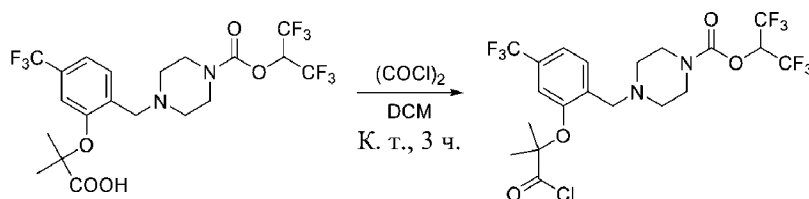
[00202] В круглодонную колбу загружали трифосген (90,6 мг, 0,305 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (146 мг, 0,872 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (224 мг, 1,74 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли 2,2-диметил-3-(3-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановую кислоту (157 мг, 0,436 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

(100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 48,71 мг (выход 20%) 3-(3-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2,2-диметилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,17 - 6,08 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 2,49 (s, 4H), 1,32 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(циклопропансульфонамидо)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат

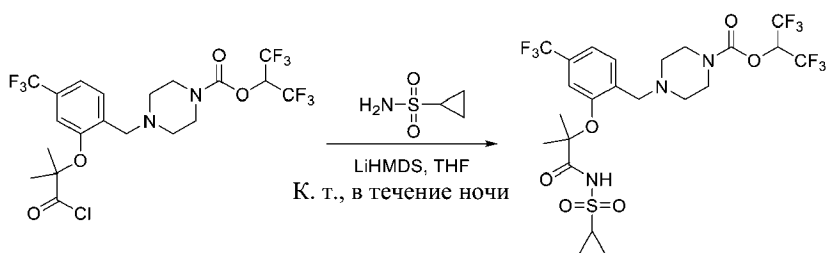


Стадия 1. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



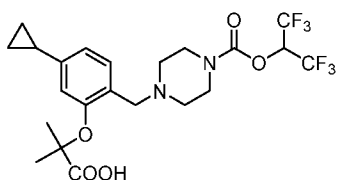
[00203] В круглодонную колбу загружали 2-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановую кислоту (пример 3, стадии 1-3; 200 мг, 0,370 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли оксалилдихлорид (140 мг, 1,11 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 206 мг (неочищенного) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(циклопропансульфонамидо)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата

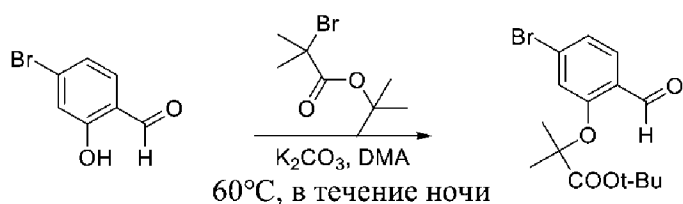


[00204] В круглодонную колбу загружали циклопропансульфонамид (130 мг, 1,07 ммоль, 3,00 экв.) и THF (8 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,5 мл, 1,43 ммоль, 4,00 экв., 1 М в THF). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C , после чего добавляли по каплям 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,358 ммоль, 1,00 экв.) 10 мин. при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 62,6 мг (выход 27%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-циклопропансульфонамидо)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,41 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 6H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7. 2-(5-Циклопропил-2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота

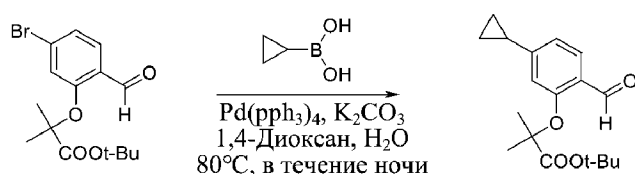


Стадия 1. Получение трет-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата



[00205] В круглодонную колбу загружали 4-бром-2-гидроксибензальдегид (6,00 г, 29,9 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-2-бром-2-метилпропаноат (20,0 г, 89,6 ммоль, 3,00 экв.), карбонат калия (16,6 г, 120 ммоль, 4,00 экв.) и DMA (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (80 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 9,80 г (выход 96%) *tert*-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение *tert*-бутил-2-(5-циклопропил-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата



[00206] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноат (500 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновую кислоту (163 мг, 1,90 ммоль, 1,30 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (169 мг, 0,146 ммоль, 0,10 экв.), K_2CO_3 (403 мг, 2,92 ммоль, 2,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 259 мг (выход 58%) *tert*-бутил-2-(5-циклопропил-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*tert*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-циклопропилбензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00207] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-2-(5-циклопропил-2-формилфенокси)-2-метилпропаноат (259 мг, 0,852 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилат (286 мг, 1,02 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксидоборгидрид натрия (542 мг, 2,56 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг (выход 83%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*t*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-циклопропилбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

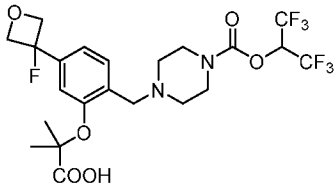
Стадия 4. Получение 2-(5-циклопропил-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



[00208] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*tert*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-циклопропилбензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,352 ммоль, 1,00 экв.), TFA (5 мл) и DCM (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл) и значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 71,3 мг (выход

40%) 2-(5-циклопропил-2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,26 - 6,19 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,71 - 0,67 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 513 [M+H] $^+$.

Пример 8. 2-(5-(3-Фтороксетан-3-ил)-2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота

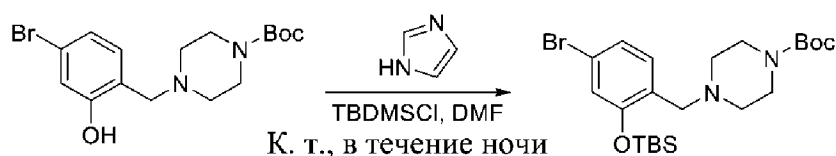


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-4-(4-бром-2-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилата



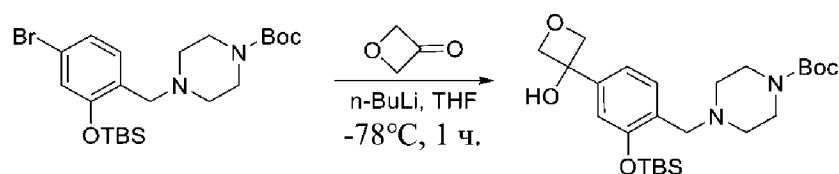
[00209] В круглодонную колбу загружали 4-бром-2-гидроксибензальдегид (5 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (4,65 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия (10,6 г, 50,0 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 8,10 г (выход 88%) *трет*-бутил-4-(4-бром-2-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 371 [M+H] $^+$.

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-4-(4-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00210] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-4-(4-бром-2-гидроксibenзил)пиперазин-1-карбоксилат (8,10 г, 21,9 ммоль, 1,00 экв.), TBDMSCl (4,93 г, 32,8 ммоль, 1,50 экв.), 1H-имидазол (2,98 г, 43,8 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (3 × 100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 9,00 г (выход 85%) *tert*-бутил-4-(4-бром-2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 485 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение *tert*-бутил-4-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



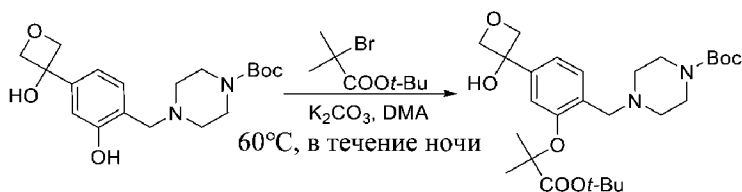
[00211] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-4-(4-бром-2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (3,50 г, 7,23 ммоль, 1,00 экв.), оксетан-3-он (520 мг, 7,23 ммоль, 1 экв.) и сухой THF (100 мл). Добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 3,47 мл, 8,68 ммоль, 1,20 экв.) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C, после чего гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,90 г (выход 55%) *tert*-бутил-4-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 479 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение *tert*-бутил-4-(2-гидрокси-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



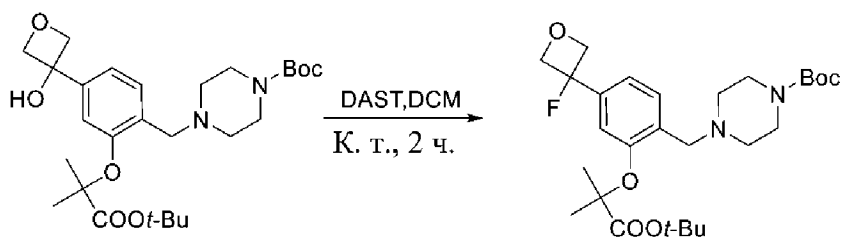
[00212] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-4-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,30 ммоль, 1,00 экв.), TBAF (1 М, 6,9 мл, 6,9 ммоль, 3,00 экв.) и THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 800 мг (выход 90%) *tert*-бутил-4-(2-гидрокси-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 365 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение *tert*-бутил-4-(2-((1-*tert*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



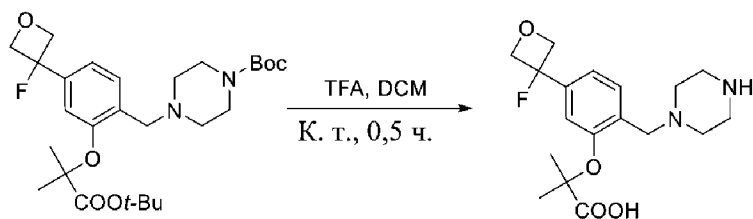
[00213] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-4-(2-гидрокси-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (800 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-2-бром-2-метилпропаноат (968 мг, 4,40 ммоль, 2,00 экв.), K₂CO₃ (911 мг, 6,60 ммоль, 3,00 экв.) и DMA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 550 мг (выход 55%) *tert*-бутил-4-(2-((1-*tert*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 507 [M+H]⁺.

Стадия 6. Получение *трет*-бутил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-фтороксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00214] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (550 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), DAST (1,5 мл) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 800 мг (выход 90%) *трет*-бутил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-фтороксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 509 [M+H]⁺.

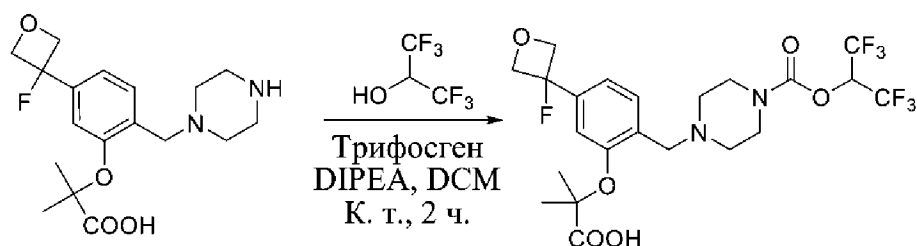
Стадия 7. Получение 2-(5-(3-фтороксетан-3-ил)-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



[00215] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(3-фтороксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.), TFA (3 мл) и DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (50 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора Na₂CO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

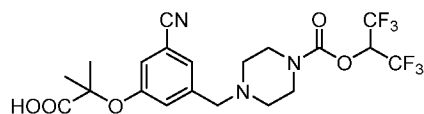
получением 0,300 г (выход 90%) 2-(5-(3-фтороксетан-3-ил)-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 353 [M+H]⁺.

Стадия 8. Получение 2-(5-(3-фтороксетан-3-ил)-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты

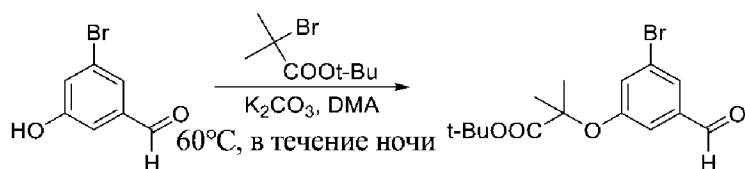


[00216] В круглодонную колбу загружали 2-(5-(3-фтороксетан-3-ил)-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)-2-метилпропановую кислоту (100 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (34 мг, 0,11 ммоль, 0,40 экв.), DIPEA (144 мг, 1,12 ммоль, 4,00 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл) с последующим добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (94 мг, 0,56 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (144 мг, 1,12 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (120 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4,5 мг (выход 2,8%) 2-(5-(3-фтороксетан-3-ил)-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) 7,46 - 7,44 (s, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 2H), 4,94 - 4,87 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (s, 2H), 3,87 - 3,76 (s, 4H), 3,11 - 2,96 (s, 4H), 1,66 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 547 [M+H]⁺.

Пример 9. 2-(3-Циано-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота

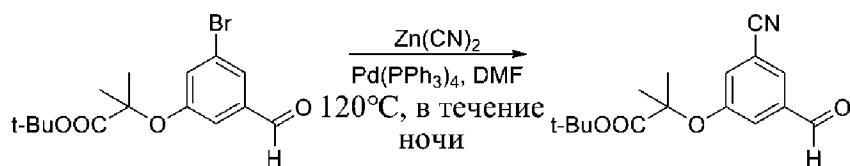


Стадия 1. Получение трет-бутил-2-(3-бром-5-формилфенокси)-2-метилпропаноата



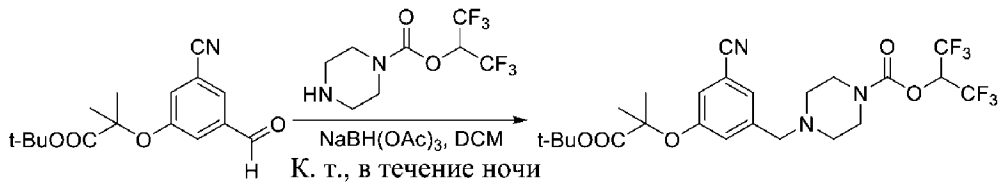
[00217] В круглодонную колбу загружали 3-бром-5-гидроксибензальдегид (4,00 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-2-бром-2-метилпропаноат (13,3 г, 60,0 ммоль, 3,00 экв.), карбонат калия (11,0 г, 80,0 ммоль, 4,00 экв.) и DMA (40 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 80 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1 × 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 6,50 г (выход 95%) *tert*-бутил-2-(3-бром-5-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 343 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение *tert*-бутил-2-(3-циано-5-формилфенокси)-2-метилпропаноата



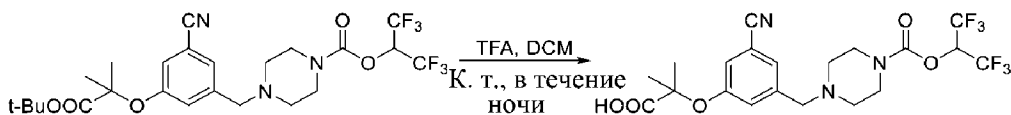
[00218] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-2-(3-бром-5-формилфенокси)-2-метилпропаноат (342 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), цианид цинка (176 мг, 1,50 ммоль, 1,50 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (116 мг, 0,100 ммоль, 0,10 экв.) и DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 170 мг (выход 59%) *tert*-бутил-2-(3-циано-5-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 290 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3-((1-(*tert*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-5-цианобензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00219] В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-2-(3-циано-5-формилфенокси)-2-метилпропаноат (145 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилат (168 мг, 0,600 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (424 мг, 2,00 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 130 мг (выход 47%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3-((1-(*tert*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-5-цианобензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 554 [M+H]⁺.

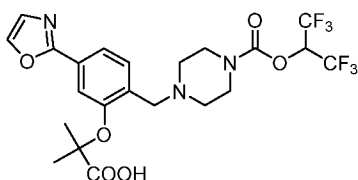
Стадия 4. Получение 2-(3-циано-5-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты



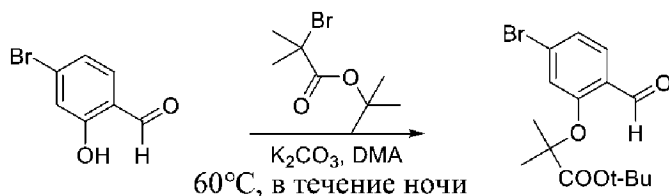
[00220] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3-((1-(*tert*-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-5-цианобензил)пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,230 ммоль, 1,00 экв.), TFA (3 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (250 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 57,7 мг (выход 49%) 2-(3-циано-5-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-

ил)метил)фенокси)-2-метилпропановой кислоты в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 6H), 2,51 (s, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 498 [M+H] $^+$.

Пример 10. 2-(2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота

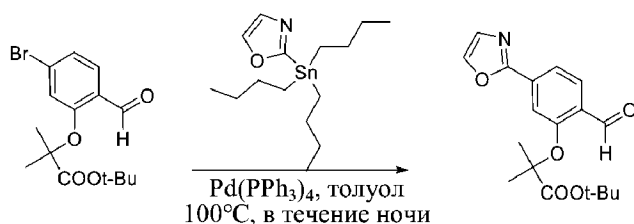


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата



[00221] В круглодонную колбу загружали 4-бром-2-гидроксибензальдегид (6,00 г, 29,9 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаноат (20,0 г, 89,6 ммоль, 3,00 экв.), карбонат калия (16,6 г, 120 ммоль, 4,00 экв.) и DMA (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (80 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 150 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 9,80 г (выход 96%) *трет*-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 343 [M+H] $^+$.

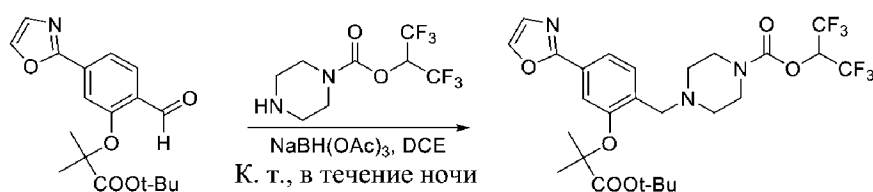
Стадия 2. Получение *трет*-бутил-2-(2-формил-5-(оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропаноата



[00222] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-2-(5-бром-2-формилфенокси)-2-метилпропаноат (500 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.), 2-

(трибутилстаннил)-1,3-оксазол (628 мг, 1,75 ммоль, 1,20 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (169 мг, 0,146 ммоль, 0,10 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 340 мг (выход 70%) *трет*-бутил-2-(2-формил-5-(оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 332 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(оксазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



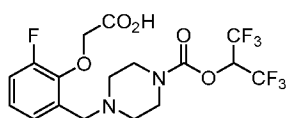
[00223] В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-2-(2-формил-5-(оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропаноат в виде желтого масла (340 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилат (345 мг, 1,23 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (655 мг, 3,09 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг (выход 65%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*трет*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(оксазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 596 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 2-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил-5-(оксазол-2-ил)феноксид)-2-метилпропановой кислоты

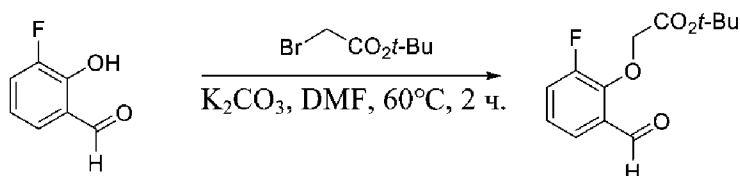


[00224] В круглодонную колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(*tert*-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(оксазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,252 ммоль, 1,00 экв.), TFA (5 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл) и значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 72,8 мг (выход 54%) 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(оксазол-2-ил)феноксид)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 1,71 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 540 [M+H]⁺.

Пример 11. 2-(2-Фтор-6-(((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)феноксид)уксусная кислота



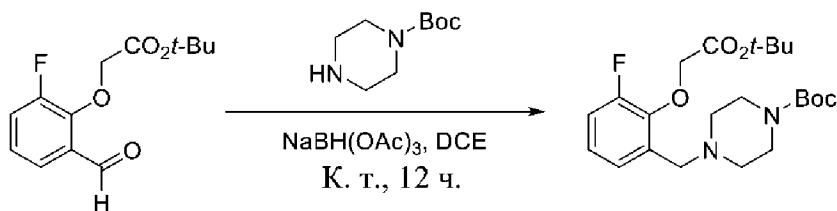
Стадия 1. Получение *tert*-бутил-2-(2-фтор-6-формилфеноксид)ацетата



[00225] В раствор 3-фтор-2-гидроксибензальдегида (1,00 г, 7,14 ммоль, 1,00 экв.) и *tert*-бутил-2-бромацетата (1,39 г, 7,14 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (15 мл) добавляли порциями K₂CO₃ (2,00 г, 14,2 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, после чего разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью H₂O (3 × 20 мл). Органическую фазу высушивали над

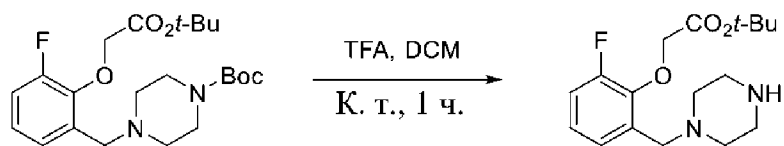
безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *tert*-бутил-2-(2-фтор-6-формилфенокси)ацетата (1,76 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) 7,29 (s, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 4H), 2,75 - 2,70 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 2. Получение *tert*-бутил-4-(2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтокси)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00226] В раствор *tert*-бутил-2-(2-фтор-6-формилфенокси)ацетата (1,00 г, 3,93 ммоль, 1,00 экв.) и *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,732 мг, 3,93 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,25 г, 5,90 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали водой (3 × 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с получением *tert*-бутил-4-(2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтокси)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (1,27 г, 76%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

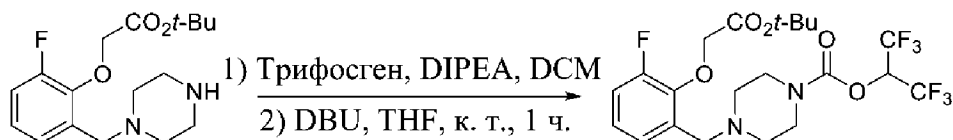
Стадия 3. Получение *tert*-бутил-2-(2-фтор-6-(пиперазин-1-илметил)фенокси)ацетата



[00227] В раствор *tert*-бутил-4-(2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтокси)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (1,27 г, 2,99 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученный раствор нейтрализовали с помощью раствора Na_2CO_3 до pH 7-8, разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали водой (3 × 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *tert*-бутил-2-(2-фтор-6-(пиперазин-1-

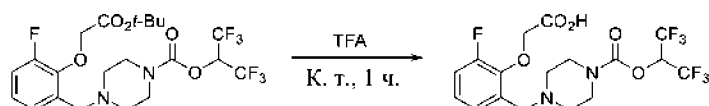
илметил)фенокси)ацетата (0,92 г, 62%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 325 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтоксид)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата



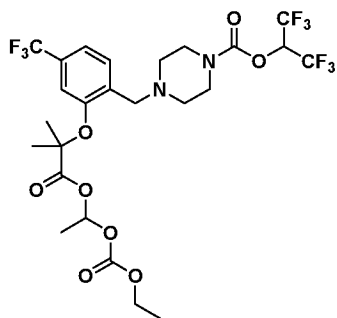
[00228] В раствор трифосгена (95,1 мг, 0,32 ммоль, 0,40 экв.) и *трет*-бутил-2-(2-фтор-6-(пиперазин-1-илметил)феноксид)ацетата (260 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (310 мг, 2,40 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением раствора 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (134 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.) и DBU (486 мг, 3,20 ммоль, 4,00 экв.) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали водой (3 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтоксид)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 86%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 519 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 2-(2-фтор-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)феноксид)уксусной кислоты

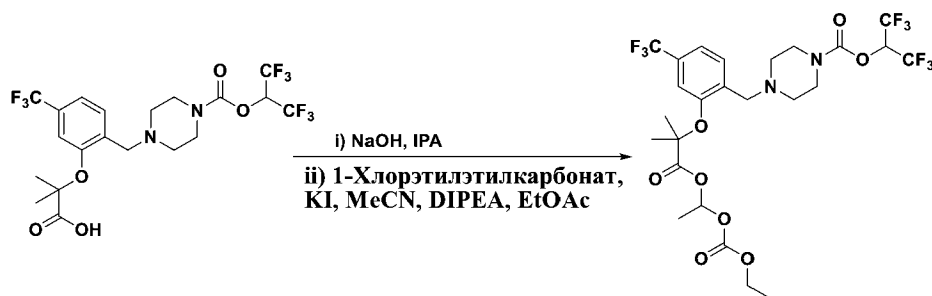


[00229] Объединяли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтоксид)-3-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 0,330 ммоль, 1,00 экв.) с TFA (8 мл) в круглодонной колбе и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-(2-фтор-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)феноксид)уксусной кислоты (75,4 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,76 - 4,00 (m, 4H), 3,32 - 3,15 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 463 [M+H]⁺.

Пример 12. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-((этоксикарбонил)окси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат



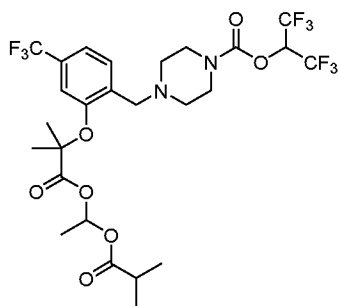
Стадия 1. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-((этоксикарбонил)окси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



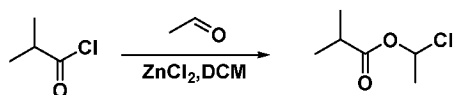
[00230] Растворили 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 1,85 ммоль, полученную в примере 3) в IPA (25 мл) и нагревали до 60°C. Одной порцией добавляли водный раствор гидроксида натрия (2,65 М, 1,85 ммоль, 0,698 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. и затем постепенно охлаждали до 40°C с получением мутной смеси. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. и добавляли порциями воду (0,7 мл). Суспензию перемешивали при 40°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли посредством вакуумной фильтрации с получением 578 мг (56%) 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноата натрия в виде белого твердого вещества. Отдельно перемешивали смесь 1-хлорэтилэтилкарбоната (12 мг, 0,08 ммоль, 1,1 экв.) и KI (25 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (2 мл) в течение ночи при комнатной температуре, после чего добавляли смесь 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноата натрия (40 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и

DIPEA (19 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в EtOAc (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-((этоксикарбонил)окси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (13 мг, 26%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,66 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,33 – 4,15 (m, 2H), 3,82 – 3,52 (m, 5H), 2,77 – 2,42 (m, 4H), 1,79 – 1,64 (m, 6H), 1,55 – 1,45 (m, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 657 [M+H]⁺.

Пример 13. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-(изобутирилокси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат

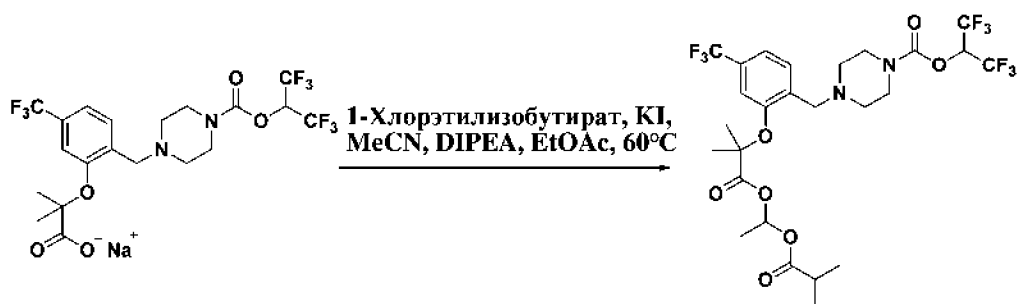


Стадия 1. Получение 1-хлорэтил-изобутирата



[00231] Перемешивали смесь изобутирилхлорида (5,0 г, 0,05 моль, 1,0 экв.), ZnCl_2 (12,8 г, 0,10 моль, 2,0 экв.) и ацетальдегида (2,1 г, 0,10 моль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) в течение ночи при 0°C. Реакционную смесь гасили водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 200 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (6,0 г, 85%) 1-хлорэтил-изобутирата в виде коричневого масла.

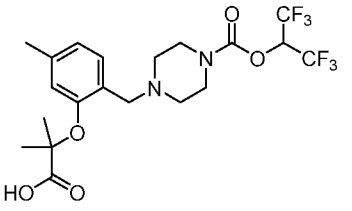
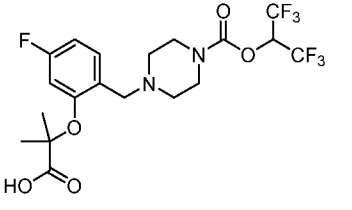
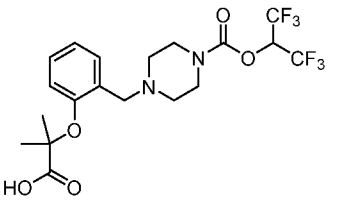
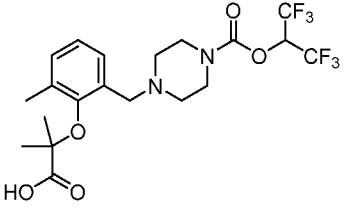
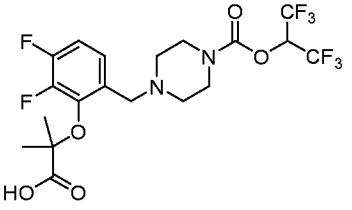
Стадия 2. Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-(изобутирилокси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата

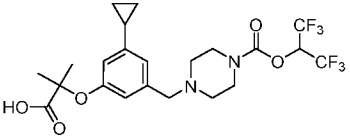
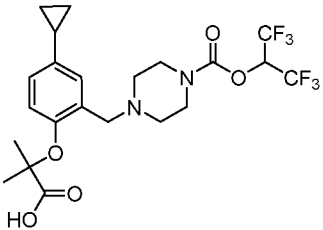
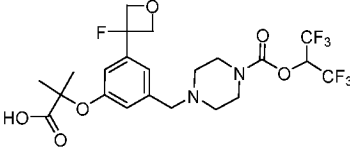
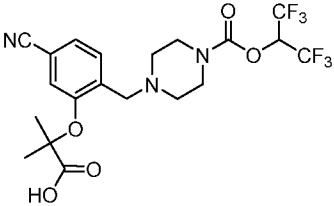


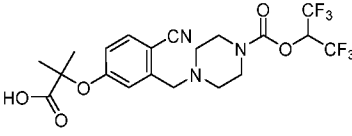
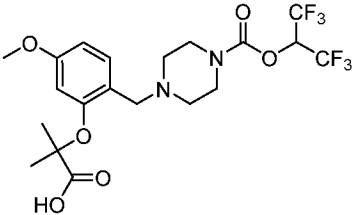
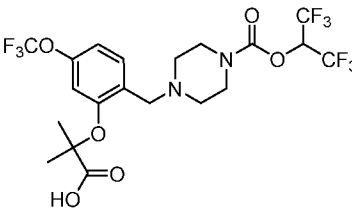
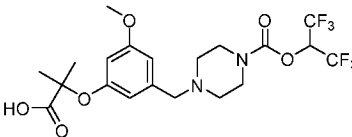
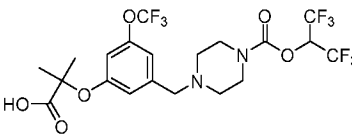
[00232] Перемешивали смесь 1-хлорэтил-изобутирата (200 мг, 1,33 ммоль, 1,10 экв.) и KI (443 мг, 2,66 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (2 мл) в течение ночи при комнатной температуре, после чего добавляли смесь 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропаноата натрия (100 мг, 0,19 моль, 1,00 экв., полученного, как описано в примере 12) и DIPEA (48 мг, 0,37 ммоль, 2,00 экв.) в EtOAc (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-(изобутирилокси)этоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (42,6 мг, 35%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 5,83 – 5,69 (m, 1H), 3,85 – 3,39 (m, 6H), 2,66 – 2,38 (m, 5H), 1,77 – 1,59 (m, 6H), 1,49 – 1,41 (m, 3H), 1,18 – 1,08 (m, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 655 [M+H]⁺.

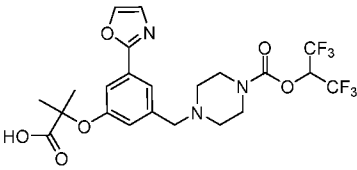
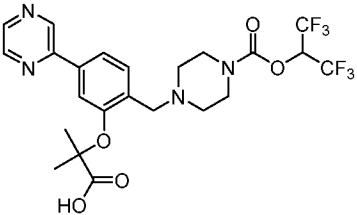
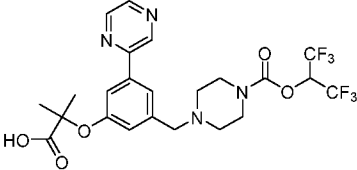
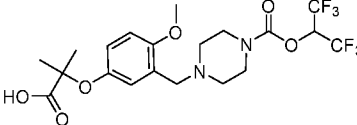
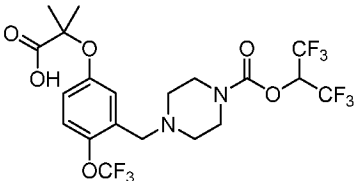
Примеры 14-51. Примеры 14-51 получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примерах 1-13.

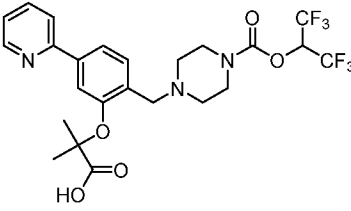
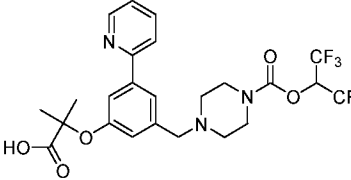
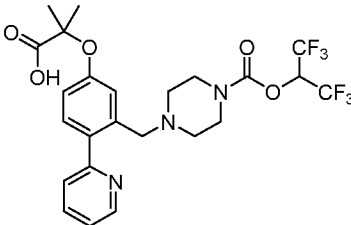
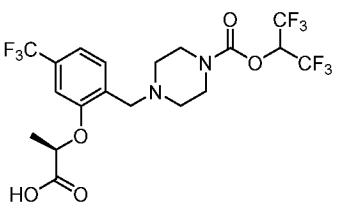
Прим.	Название	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>)	MS [M+H] ⁺
14	2-(2-Фтор-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилфенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,01 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,19 - 6,13 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,74 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (s, 6H)	505
15	2-(2-Фтор-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 5,77 - 5,68 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,60 (s, 4H), 1,63 (s, 6H).	491
16	2-(2-Хлор-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,22 - 6,14 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 2,89 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 4H), 1,60 (s, 6H)	507
17	2-(2-Хлор-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилфенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 7,04 - 6,95 (m, 2H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 6H), 2,53 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (s, 6H)	521

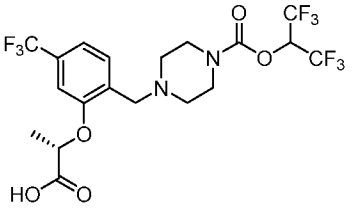
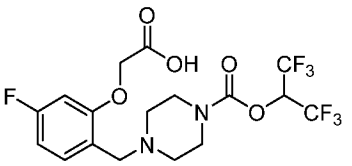
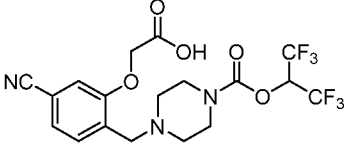
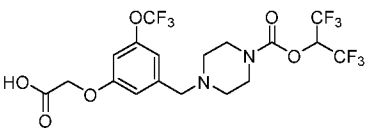
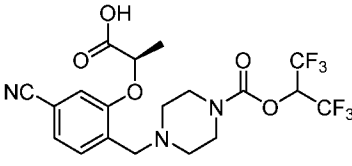
18	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-метилфенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,77 - 5,68 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)	487
19	2-(5-Фтор-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 5,77 - 5,87 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,72 (s, 6H)	491
20	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,77 - 5,68 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,70 (s, 4H), 1,70 (s, 6H).	473
21	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-6-метилфенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).	487
22	2-(2,3-Дифтор-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		δ 6,99 - 6,86 (m, 2H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 6H), 2,55 (s, 4H), 1,65 (s, 6H).	509

23	2-(3-Циклопропил-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 6,73 - 6,72 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,20 - 6,14 (m, 1H), 3,61 (s, 6H), 2,62 (s, 4H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,66 - 0,65 (m, 2H)	513
24	2-(4-Циклопропил-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,11 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,67 (s, 6H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,67 - 0,66 (m, 2H)	513
25	2-(3-(3-Фтороксетан-3-ил)-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,17 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 5,07 - 5,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,02 - 5,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,93 - 4,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,87 - 4,86 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,62 (s, 6H), 2,54 (s, 4H), 1,60 (s, 6H)	547
26	2-(5-Циано-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 6,25 - 6,18 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,06 (s, 4H), 1,71 (s, 6H).	498

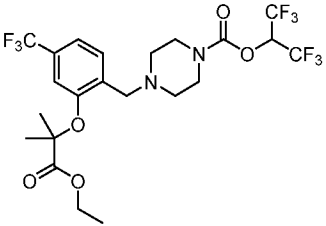
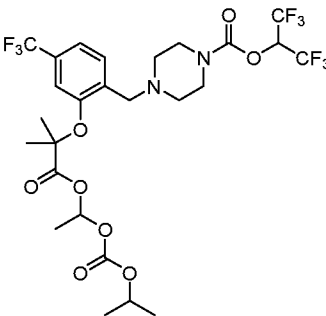
27	2-(4-Циано-3-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 4H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 1,63 (s, 6H)	498
28	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метоксифенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 - 6,59 (m, 1H), 6,26 - 6,19 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 7H), 3,16 (s, 4H), 1,69 (s, 6H)	503
29	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,26 - 6,19 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,14 (s, 4H), 1,70 (s, 6H).	557
30	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метоксифенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 6,56 - 6,53 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61 - 3,58 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,54 (s, 4H), 1,57 (s, 6H)	503
31	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 6H), 2,53 (s, 4H), 1,61 (s, 6H).	557

32	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(оксазол-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 6H), 2,57 (s, 4H), 1,64 (s, 6H)	540
33	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(пиразин-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 6,24 - 6,18 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 1,73 (s, 6H)	551
34	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(пиразин-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 9,07 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,69 - 8,68 (m, 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 - 7,56 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,19 - 6,13 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 - 3,62 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 1,64 (s, 6H)	551
35	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-4-метоксифенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,01 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,19 - 6,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 - 3,72 (m, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,69 (s, 4H), 1,52 (s, 6H)	503
36	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,17 - 6,09 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 6H), 2,50 - 2,48 (m, 4H), 1,58 (s, 6H)	557

37	2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(пиридин-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 8,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 6,26 - 6,20 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 1,76 (s, 6H)	550
38	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(пиридин-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 8,62 - 8,61 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,20 - 6,13 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 4H), 2,62 (s, 4H), 1,64 (s, 6H)	550
39	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 8,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,24 - 6,17 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 1,63 (s, 6H)	550
40	<i>(R)</i> -2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пи перазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,59 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 6,27 - 6,19 (m, 1H), 5,07 - 5,05 (m, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 1,68 - 1,66 (m, 3H)	527

41	(S)-2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 6,27 - 6,20 (m, 1H), 5,06 - 5,04 (m, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,19 - 3,12 (m, 4H), 1,68 - 1,66 (m, 3H)	527
42	2-(5-Фтор-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)уксусная кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,41 - 7,39 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 - 7,03 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 1H), 6,27 - 6,19 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 3,89 - 3,73 (m, 4H), 3,32 - 3,04 (m, 4H)	463
43	2-(5-Циано-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)уксусная кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,58 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,23-6,17 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 4H)	470
44	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)фенокси)уксусная кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,80 - 3,50 (m, 6H), 2,56 (m, 4H)	529
45	(R)-2-(5-Циано-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)пропановая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,28 - 6,20 (m, 1H), 5,05 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,22-	484

			3,18 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H)	
46	(S)-2-(5-Циано-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенокси)пропановая кислота		(Метанол- d_4) δ 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,28 – 6,20 (m, 1H), 5,05 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H)	484
47	2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)-2-метилпропановая кислота		(Метанол- d_4) δ 7,17 – 7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,16 – 6,07 (m, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 6H), 2,49 – 2,47 (m, 4H), 1,56 (s, 6H)	541
48	3-(2-Фтор-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилфенокси)-2,2-диметилпропановая кислота		(Метанол- d_4) δ 7,00 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,15 – 6,07 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,56 – 3,53 (s, 4H), 2,56 – 2,54 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 6H)	519
49	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((2-метил-1-оксо-1-((пивалоилокси)метокси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,13 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 1H), 5,90 – 5,82 (m, 2H), 5,82 – 5,72 (m, 1H), 3,78 – 3,54 (m, 6H), 2,67 – 2,49 (m, 4H), 1,79 – 1,59 (m, 6H), 1,29 – 1,11 (m, 9H)	655

50	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 7,59 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 2H), 3,73 – 3,51 (m, 6H), 2,60 – 2,46 (m, 4H), 1,71 – 1,59 (m, 6H), 1,34 – 1,19 (m, 3H)	569
51	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-((1-(1-(изопропоксикарбонил)окси)этокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 7,59 – 7,46 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 5,82 – 5,72 (m, 1H), 4,96 – 4,83 (m, 1H), 3,68 – 3,48 (m, 6H), 2,61 – 2,45 (m, 4H), 1,71 – 1,63 (m, 6H), 1,55 – 1,47 (m, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 6H)	671

II. Биологическая оценка

[00233] Соединения тестировали для оценки их активности в отношении MAGL и серингидролазы с применением следующих анализов *in vitro* и *in vivo*.

Определение характеристик белка на основе конкурентной активности *in vitro*

[00234] Протеомы (мембранную фракцию головного мозга мыши или клеточные лизаты для анализов на мышах; мембранные фракции префронтальной коры головного мозга человека или клеток для анализов с участием человека) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали, используя различные концентрации ингибиторов при 37°C. Через 30 мин. добавляли FP-Rh или НТ-01 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 мин. при 37°C. Реакции гасили с помощью загрузочного буфера SDS (15 мкл - 4X) и анализировали на SDS-PAGE. После визуализации геля определяли активность серингидролазы путем измерения интенсивности флуоресценции полос на геле, соответствующих MAGL, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.43u.

Получение протеом головного мозга мыши, взятых после обработки мышей ингибитором

[00235] Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через желудочный зонд в среде-носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч. после введения и протеомы головного мозга получали и анализировали и в соответствии с ранее установленными методами (См. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

[00236] Соединения демонстрировали активность в процессе анализов, описанных в данном документе, как указано в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Пример	% инг. MAGL при 1 мкМ (человек)	IC ₅₀ MAGL (человек)	% инг. MAGL при 5 мг/кг (мышь)
1	A	****	D
2	A	****	A
3	A	****	A
4	A	****	A
5	A	****	A

6	A	****	D
7	A	***	
8	A	***	
9	A	***	
10	A	**	
11	B		
12	A		
13	A		
14	A	**	
15	A	**	
16	A	***	A
17	A	*****	B
18	A	***	B
19	A	**	
20	A	**	
21	A	**	
22	A	**	D
23	A	**	
24	A	**	
25	A	**	
26	A	*****	
27	A	**	
28	A	**	
29	A	***	
30	A	**	
31	A	***	
32	A	*	
33	A	**	
34	A	**	
35	A при 10 мкМ		
36	A	***	
37	A	**	
38	A	**	
39	B	*	
40	A	*****	
41	A	**	

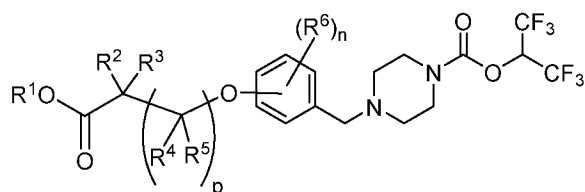
42	A	**	
43	A	**	
44	A	****	
45	A		
46	A		
47	A	****	
48	A	****	A
49	A		
50	A		
51	A		

**** IC₅₀ равняется 50 нМ или меньше; *** IC₅₀ составляет более 50 нМ и равняется 100 нМ или меньше; ** IC₅₀ составляет более 100 нМ и менее 1 мкМ; * IC₅₀ равняется 1 мкМ или больше и равняется 10 мкМ или меньше.

A = % ингибирования, который больше или равняется 75%; B = % ингибирования, который больше или равняется 50% и меньше 75%; C = % ингибирования, который больше или равняется 25% и меньше 50%; D = % ингибирования, который больше или равняется 0% и меньше 25%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

где

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-9} гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{2-9} гетероарила, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила и гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_{3-6} циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равняется 0 или 1;

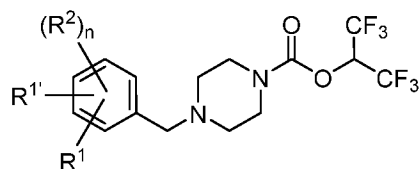
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 0.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равняется 1.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 и R^5 представляют собой H.
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой H.
6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-CH_3$.
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой $-CH_3$.
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-9} гетероциклоалкила и C_{2-9} гетероарила, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил и C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^7$ и C_{3-6} циклоалкила.
11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^7 независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.
12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$ и C_{1-6} галогеналкила.
13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1 или 2.
15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1.
16. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 2.

17. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0.
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой H.
19. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II):



формула (II),

где

R^1 представляет собой $-R^{14}$, $-OR^3$, $-SR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NH(R^4)$ или $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$;

$R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил, где C_{3-6} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил или C_{2-9} гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ или $-(CR^6R^7)_t-C_{3-6}$ циклоалкил- R^8 ;

R^4 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

$R^{4'}$ представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-C_{4-6}$ алкил- $C(O)OH$, $-C_{3-6}$ циклоалкил- $C(O)OH$ или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- $C(O)OH$;

Y представляет собой $-O-$ или $-N(R^{22})-$;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или $-CH_2$ -фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H, F и C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

$R^{8'}$ представляет собой $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11'}$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

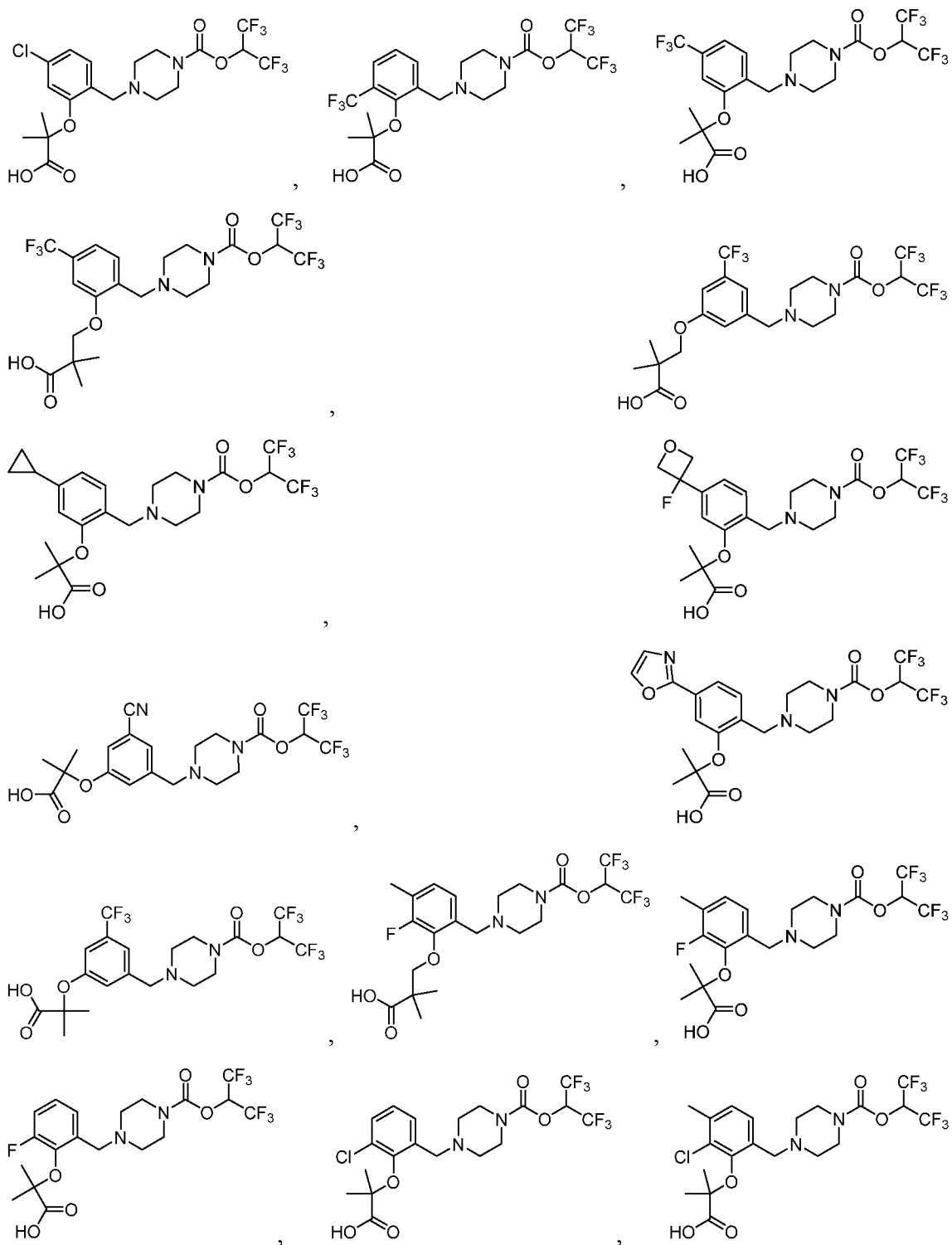
- $R^{9'}$ представляет собой C_{1-6} -алкил;
- R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил или $-NHSO_2R^{21}$;
- $R^{10'}$ представляет собой C_{2-6} -алкил или $-NHSO_2R^{21}$;
- R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкокси;
- каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил;
- R^{14} представляет собой $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ или $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;
- каждый R^{15} и R^{16} независимо выбран из H, F и C_{1-6} -алкила;
- каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{3-6} -циклоалкила;
- каждый R^{18} и каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, арила и гетероарила; или R^{18} и R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20} ;
- каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, оксо, $-CN$ и C_{3-6} -циклоалкила;
- R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;
- R^{22} представляет собой H, C_{1-6} -алкил или $-SO_2R^{23}$;
- R^{23} представляет собой C_{1-6} -алкил;
- m равняется 1, 2, 3 или 4;
- n равняется 0, 1, 2 или 3;
- p равняется 2, 3 или 4;
- q равняется 1, 2 или 3;
- t равняется 0, 1 или 2; и
- v равняется 3 или 4;

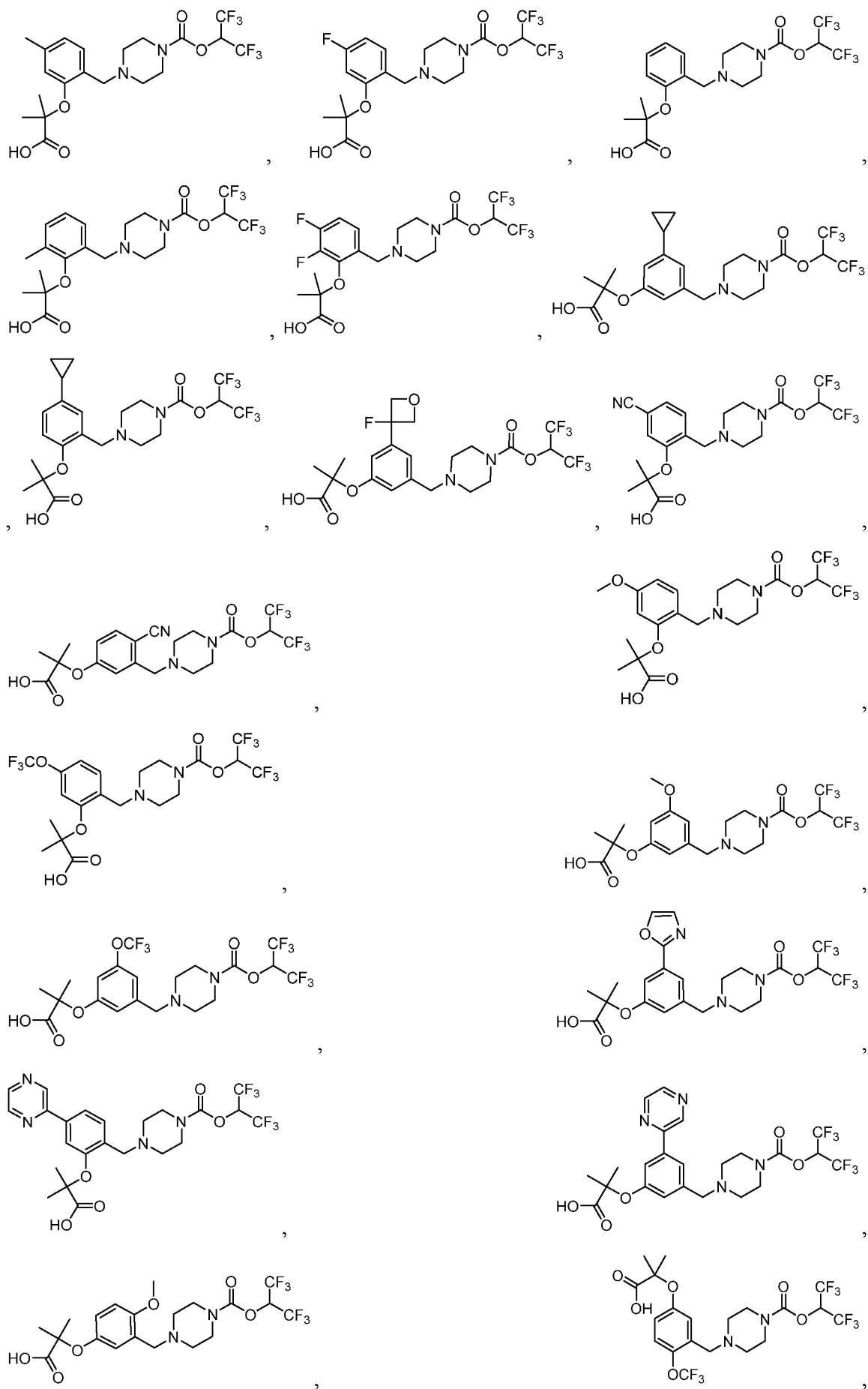
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

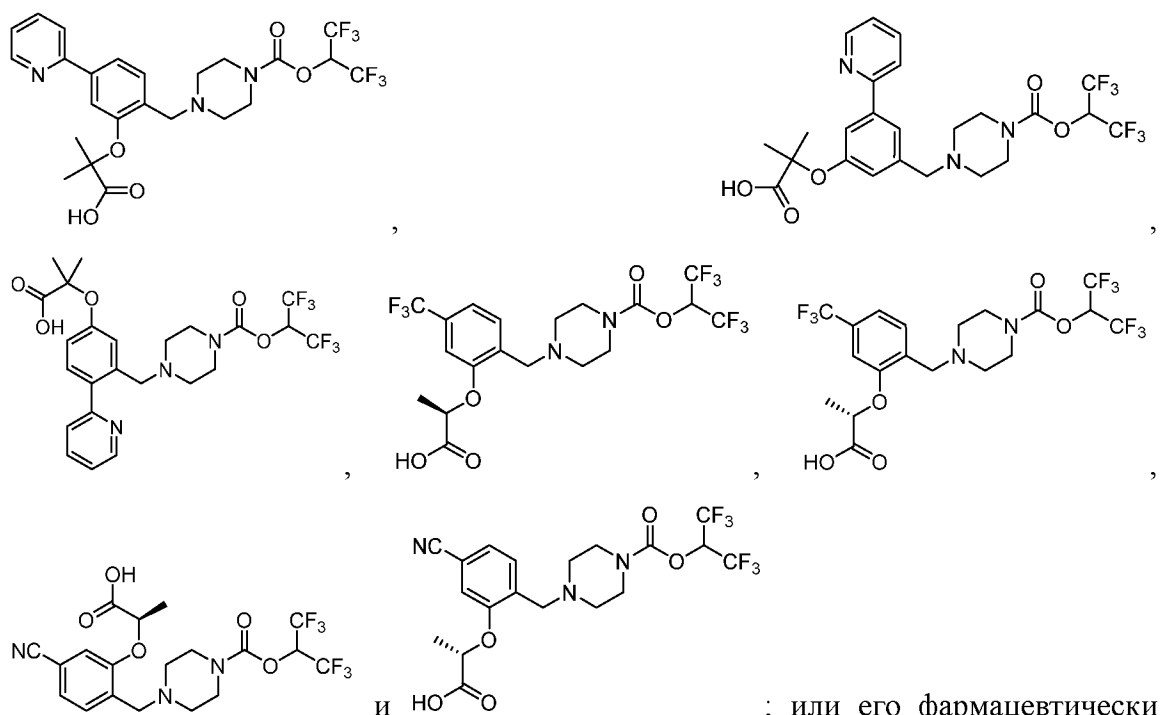
20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-OR^3$.
21. Соединение по п. 19 или п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой $-(CR^6R^7)_m-R^8$.
22. Соединение по любому из пп. 19-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m равняется 1, 2 или 3.
23. Соединение по любому из пп. 19-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^6 и каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила,

- или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкильное кольцо.
24. Соединение по любому из пп. 19-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)OR^9$.
 25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой H.
 26. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил.
 27. Соединение по любому из пп. 19-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой $-C(O)R^{10}$.
 28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$.
 29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{21} представляет собой C_{1-6} -алкил.
 30. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{21} представляет собой C_{3-6} -циклоалкил.
 31. Соединение по любому из пп. 19-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} -алкила, галогена и C_{1-6} -галогеналкила.
 32. Соединение по любому из пп. 19-31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 1.
 33. Соединение по любому из пп. 19-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n равняется 0.
 34. Соединение по любому из пп. 19-33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкокси.
 35. Соединение по любому из пп. 19-34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил или C_{2-9} -гетероарил являются незамещенными.
 36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $R^{1'}$ представляет собой незамещенный C_{3-6} -циклоалкил.

37. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил.
38. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероарил.
39. Соединение, выбранное из:

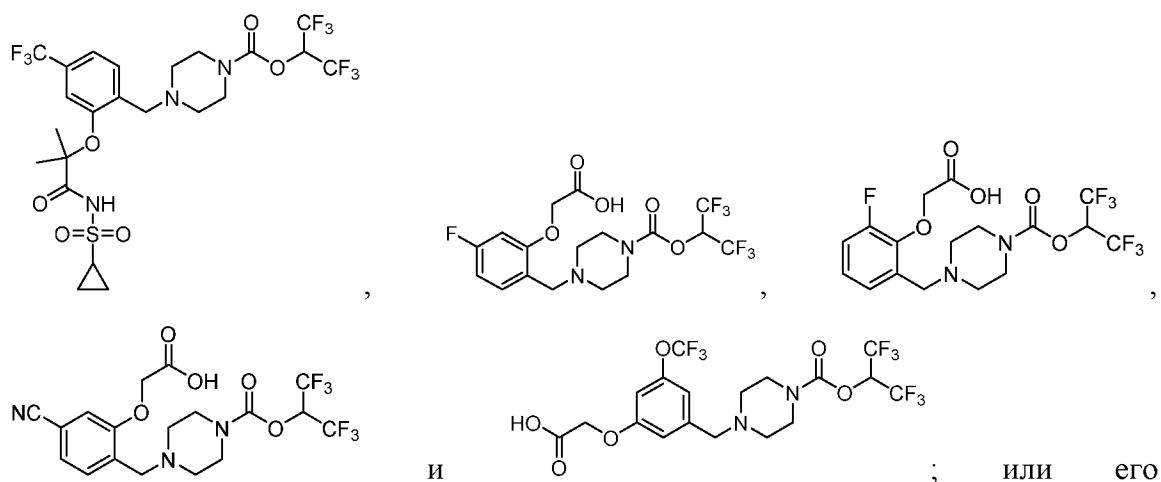






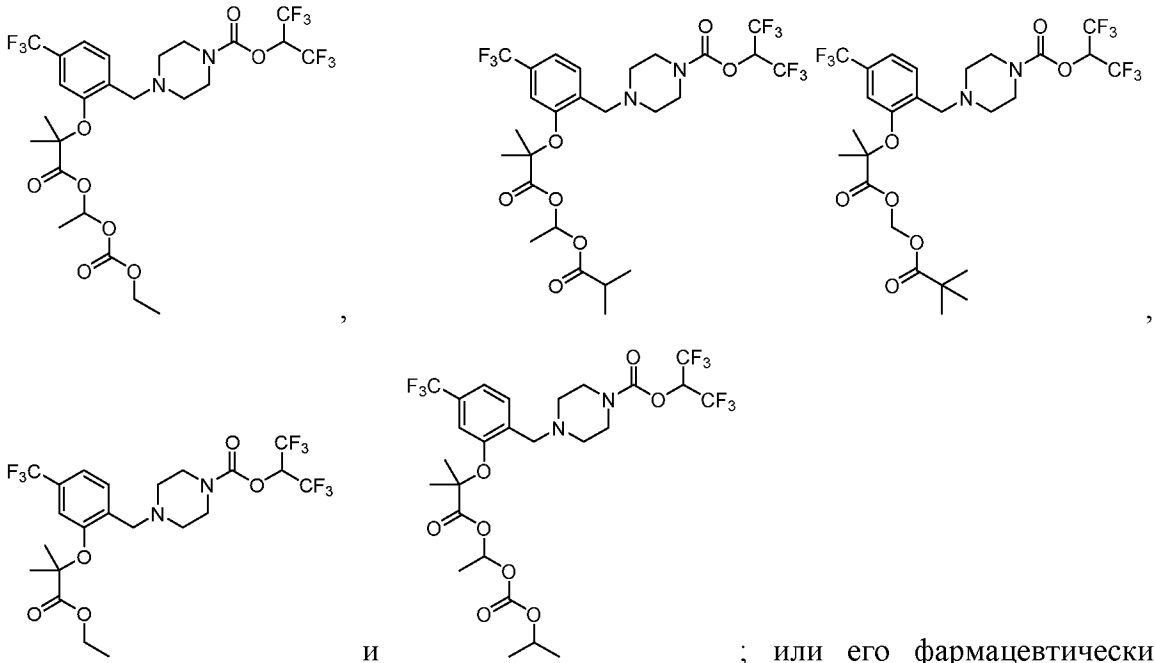
приемлемая соль или сольват.

40. Соединение, выбранное из:



фармацевтически приемлемая соль или сольват.

41. Соединение, выбранное из:



; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
43. Способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
44. Способ по п. 43, где боль представляет собой нейропатическую боль.
45. Способ по п. 43, где боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.
46. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника.
47. Способ по п. 46, где заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.
48. Способ по п. 46, где заболевание или нарушение представляет собой синдром Туретта.

49. Способ по п. 46, где заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.
50. Способ по п. 46, где заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, ассоциированную с синдромом раздраженного кишечника.
51. Способ лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (ADHD) у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.