

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044270**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.09

(21) Номер заявки
202092273

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

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

(54) **БИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

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

(32) **2018.04.17; 2018.10.17**

(33) **US**

(43) **2021.03.19**

(86) **PCT/US2019/027992**

(87) **WO 2019/204523 2019.10.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕМПЕСТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

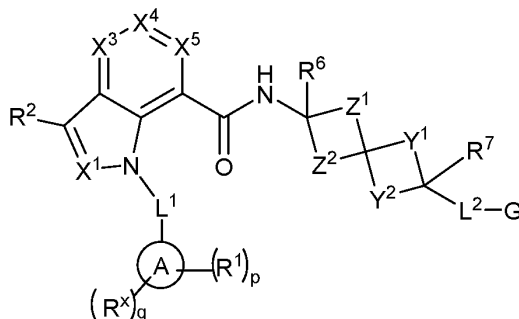
(72) Изобретатель:
Браво Ялда, Чэнь Остин Чих-Ю, Дин
Цзиньюэ, Гомез Роберт, Лэм Хизер,

Нагамизо Джо Фред, Обалла Рената
Марселла, Пауэлл Дэвид Эндрю, Шэн
Тао (US)

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

(56) **WO-A1-2018195123**
WO-A1-2010121382
WO-A1-2007143825
EP-A1-2172447
EP-A1-2277858

(57) В изобретении предусмотрены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемые соли, композиции и способы для модулирования активности рецепторов EP₂ и EP₄, а также для лечения, предупреждения и облегчения одного или более симптомов заболеваний или нарушений, опосредованных активностью рецепторов EP₂ и EP₄. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения представляют собой антагонисты обоих рецепторов EP₂ и EP₄.



Формула (I)

B1**044270****044270****B1**

Родственные заявки

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

Область техники, к которой относится изобретение

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

Предшествующий уровень техники изобретения

Простагландин E₂ (PGE₂) представляет собой эндогенный биоактивный липид, который посредством активации трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), EP₁, EP₂, EP₃ и/или EP₄, может вызывать широкий спектр контекстно-зависимых биологических ответов (Legler, D.F. et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010, 42, p. 198-201). В частности, хотя PGE₂ незамедлительно способствует провоспалительному иммунному ответу, стойкая и продолжительная активация рецепторов EP в микроокружении опухоли с помощью PGE₂ (который продуцируется в значительно больших количествах опухолевыми клетками (Ochs et al., *J. Neurochem.* 2016, 136, p. 1142-1154; Zelenay, S. et al., *Cell* 2015, 162, p. 1257-1270)), вместо этого будет способствовать накоплению и усилению активности многочисленных иммуносупрессорных клеток. Они включают в себя макрофаги, ассоциированные с опухолью 2-го типа (TAM) (Nakanishi Y. et al., *Carcinogenesis*. 2011, 32, p. 1333-1339), T_{reg} клетки (Mahic, M. et al., *J. Immunol.* 2011, 177, p. 246-254) и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) (Mao, et al., *Clin. Cancer Res.* 2014, 20, p. 40964106; Whiteside, T.L., *Expert Opin. Bio. Th.* 2010, 10, p. 1019-1035). Кроме того, сообщалось, что PGE₂ индуцирует иммунную толерантность за счет ингибирования накопления антиген-презентирующих дендритных клеток (DC) в опухолях, а также подавления активации DC, инфильтрирующих опухоль (Wang et al., *Trends in Molecular Medicine* 2016, 22, p. 1-3). Вся эта реполяризация иммунных клеток, опосредованная PGE₂, будет способствовать ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора (Adams et al., *Nat Rev Drug Discov.* 2015, 14, p. 603-622). Действительно, одним из основных отличительных признаков иммуносупрессорного микроокружения опухоли является присутствие большого количества MDSC и TAM, которые, в свою очередь, в значительной степени связаны с неблагоприятной общей выживаемостью у пациентов с раком желудка, раком яичников, раком молочной железы, раком мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномой (HCC), раком головы и шеи и другими различными видами рака (Qian et al., *Cell* 2010, 141, p. 39-51; Gabitass et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 2011, 60,

p. 1419-1430). В то время как относительный вклад каждого из подтипов рецепторов EP в опосредование множества иммуносупрессорных эффектов PGE₂ остается областью активных исследований (Kalinski, P. *J. Immunol.* 2012, 188, p. 21-28), существует общее мнение, что рецептор EP₄, который в значительной степени экспрессируется в миелоидных клетках, опухолевых клетках и T-лимфоцитах, играет важную роль в усилении различных путей выживания опухоли и в подавлении как врожденных, так и адаптивных противоопухолевых иммунных ответов (Albu, D. I. et al., *Oncoimmunology* 2017, 6, e1338239, и ссылки в ней). Недавно было обнаружено, что одним из таких путей выживания опухоли является EP₄-опосредованное повышение активности индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и триптофан-2,3-дезоксигеназы (TDO); посредством его стимуляции секретлируемым опухолью PGE₂ в микроокружении опухоли (Ochs et al., *J. Neurochem.* 2016, 136, p. 11421154; Chen, J.-Y. et al., *Breast Cancer Research*, 2014, 16, p. 410-424). Поскольку триптофан; субстрат ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации цитотоксических T_{eff}-клеток, и кинуренин; продукт ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации иммуносупрессорных T_{reg} клеток (Dounay, A. B. et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, p. 8762-8782), ингибирование активности IDO и/или TDO представляет собой перспективное средство для лечения различных видов рака (Jochems, C. et al., *Oncotarget* 2016, 7, p. 37762-37772). Фактически, при применении эпакадостата, мощного и селективного ингибитора IDO от Incyte, при использовании в комбинации с пембролизумабом, сообщалось о значительном увеличении общей скорости ответа у пациентов с меланомой на поздней стадии IIIВ или IV. Действительно, в свете этого и других наблюдений и исследований селективные антагонисты EP₄ оцениваются для лечения рака на поздних стадиях; как в качестве единственного средства, так и в сочетании с другими противоопухолевыми видами терапии.

Было установлено, что стимуляция PGE₂ EP₂ играет важную роль в регуляции материнско-плодной толерантности (Matsumoto et al., *Biology of Reproduction* 2001, 64, p. 1557-1565; Hizaki et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, p. 10501-10506), а EP₂селективные антагонисты в настоящее время находятся в разработке для применения в качестве контрацепции по требованию (Lindenthal, B. et al., *US 9655887*). Совсем недавно в исследованиях также начали изучать, как опухолевые клетки могут пользоваться тем же самым механизмом PGE₂-EP₂ в качестве способа создания иммунотолерантной среды, в которой опухолевые клетки могут размножаться и процветать (Jiang, J and Dingleline, R. *Trends in Pharm Sci.* 2013, 34, p. 413-423, и ссылка в ней). Например, было показано, что индукция активности IDO во время созревания дендритных клеток осуществляется главным образом посредством EP₂ (Braun, D. et al., *Blood* 2005,

106, p. 2375-2381) и что активация EP₂ подавляет продуцирование TNF- α иммунными клетками, такими как нейтрофилы и макрофаги (Yamane, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 278, p. 224228), а также синтез IFN γ естественными Т-клетками-киллерами (Oxford, A. W. et al., US 7803841). Действительно, было продемонстрировано, что генетическое устранение рецептора EP₂ ослабляет опухолевый рост и продлевает выживаемость в сингенных опухолевых моделях у мышей (Yang, L. et al., *J. Clin. Invest.* 2003, 111, p. 727-735; Sonoshita, M. et al., *Nat. Med.* 2001, 7, p. 1048-1051; Sung Y.-M. et al., *Cancer Res.* 2005, 65, p. 9304-9311; Sung Y.-M. et al., *Oncogene* 2006, 25, p. 5507-5516; Narumiya, S. et al., *Cancer Res.* 2015, 75, p. 2822-2832).

В то время как EP₂, так и EP₄ передают сигнал посредством стимулирующих G-белков, с которыми они связаны, оба, рецептора EP₁ и EP₃, с другой стороны, связаны с ингибирующими G-белками (Hata, A. N. Breyer, R.M. *Pharmacol. Ther.* 2004, 103, p. 147166). Действительно, сообщалось, что EP₁ функционирует в качестве супрессора метастазов, и что потеря ядерной экспрессии EP₁ у пациентов с раком молочной железы ассоциированы с более неблагоприятным общим прогнозом (Ma, et al., *Mol. Cancer Res.* 2010, 8, p. 1310-1318). Кроме того, обнаружено, что экспрессия EP₃ снижена при раке толстой кишки и молочной железы у мышей и человека по сравнению с нормальной здоровой тканью (Shoji, Y. et al., *Gut* 2004, 53, p. 1151-1158; Chang, S.H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004, 101, p. 591-596), и что повышение экспрессии EP₃ в тех же самых опухолевых клетках фактически снижало их канцерогенный потенциал *in vivo* (MarciasPerez, I. M. et al., *J. Bio. Chem.* 2008, 283, p. 12538-12545). Следовательно, это служит аргументом в пользу того, что селективная и одновременная блокада передачи сигналов с участием EP₂ и EP₄ низкомолекулярным антагонистом будет составлять наиболее эффективную терапевтическую стратегию для лечения рака по сравнению с неселективной блокадой продуцирования PGE₂ посредством ингибиторов COX-2; особенно с учетом вредных побочных эффектов последнего на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы (Abraham, N. S. et al., *Alimet. Pharmacol. Ther.* 2007, 25, p. 913-924).

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

Поскольку PGE₂ представляет собой основной простагландин, который, как было показано, опосредует провоспалительные функции через рецепторы EP₂, антагонисты EP₂ могут оказаться пригодными в качестве терапевтического средства для определенных хронических воспалительных заболеваний, особенно воспалительных нейродегенеративных заболеваний, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), латеральный амиотрофический склероз (ALS) и черепно-мозговая травма (TBI) (Jiang J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012, 109, p. 3149-3154; Jiang J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013, 110, p. 3591-3596). Антагонист EP₄ ONOAE3-208 снижал амилоид- β и улучшал поведенческие характеристики в мышинной модели болезни Альцгеймера (Hoshino T. et al., *J Neurochem.* 2012, 120, p. 795-805). EP₂ и EP₄ в значительной степени экспрессируются при эндометриозе, и имеются данные, свидетельствующие о том, что ингибирование EP₂/EP₄ может выступать в качестве нестероидной терапии при эндометриозе (Arosh J.A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015, 112, p. 9716-9721).

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

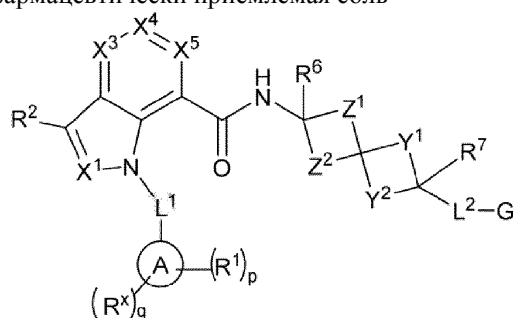
Остается потребность в создании новых классов соединений, которые пригодны в лечении заболеваний, опосредованных рецепторами EP₂ и EP₄. Такие классы соединений потенциально могут быть пригодны в лечении воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и рака.

Сущность изобретения

В данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения представляют собой модуляторы обоих рецепторов EP₂ и EP₄.

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения пригодны в качестве сильнодействующих и селективных антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄ и в этом отношении будут оказывать терапевтические эффекты, ассоциированные с селективной блокадой передачи сигналов, опосредованной PGE₂.

Согласно определенным вариантам осуществления представлено соединение, характеризующееся формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (I),

где X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой CR⁵;

L¹ представляет собой -(CR^b)_t;

кольцо A представляет собой C₆-C₁₀ арил;

R¹ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, C₆-C₁₀ арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y; где циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, каждый независимо, необязательно являются дейтерированным; или

два R¹ заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, которые представляют собой=N-, причем ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y;

каждый R^y независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -CN, -C(O)R¹¹ или -C(O)NR⁸R⁹;

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

R², R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, галоген, -OR⁸, -CN или C₁-C₆ галогеналкил;

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, дейтерированный C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил или гетероциклил;

каждый R¹¹ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

Y¹ и Y², каждый, представляют собой -(CR^a)_n;

Z¹ и Z², каждый, представляют собой -CR^a₂;

L² представляет собой -(CR^c)_m;

G представляет собой -C(O)OR¹² или -1H-тетразолил;

R¹² выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R^a независимо представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно дейтерированный C₁-C₆ алкил;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил;

m представляет собой 0 или 1;

каждый n представляет собой 1;

p представляет собой 1;

q представляет собой 0 или 1 и

t представляет собой 1;

где "гетероциклил" представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и "гетероарил" представляет собой 5-7-членную ароматическую моноциклическую или 9- или 10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо, каждое из которых содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

Согласно одному варианту осуществления представленное в настоящем изобретении соединение представляет собой соединение формулы (I). Согласно одному варианту осуществления представленное в настоящем изобретении соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлено дейтерированное соединение формулы (I).

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения пригодны для лечения, предупреждения или облегчения рака.

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

В соответствии с другим аспектом в настоящем раскрытии предусмотрено применение соединения (например, как описано в данном документе) для лечения рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

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

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображена задержка опухолевого роста у животных в сингенной модели карциномы толстой кишки CT26 у мышей. Мыши, несущие опухоль CT26, обрабатываемые перорально, два раза в сутки 50 мг/кг одним из соединений формулы (I) (соединение А) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p=0,02$) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем или внутренним селективным к EP4 соединением (соединением В).

На фиг. 2А-С изображены лепестковые диаграммы отдельных мышей, несущих опухоль CT26, обрабатываемых одним из соединений формулы (I) (соединением А) в течение 14 суток (фиг. 2В), которые также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем (фиг. 2А) или внутренним селективным к EP4 соединением, соединением В (фиг. 2С). На фиг. 3 изображена задержка опухолевого роста у животных в сингенной модели карциномы толстой кишки CT26 у мышей. Мыши, несущие опухоль CT26, обрабатываемые перорально, два раза в день 30 мг/кг одним из соединений формулы (I) (соединением А-1) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p=0,008$) снижение размера опухоли по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем или внутренним селективным к EP4 соединением (соединением В).

На фиг. 4А-С изображены лепестковые диаграммы отдельных мышей, несущих опухоль CT26, обрабатываемых одним из соединений формулы (I) (соединением А-1) в течение 14 суток (фиг. 2В), которые также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем (фиг. 4А) или внутренним селективным к EP4 соединением, соединением В (фиг. 4С).

На фиг. 5 изображена EC₅₀ для восстановления фенотипа CD1a⁺/CD16⁻ DC для одного из соединений формулы (I) (соединение А) в анализе дифференцировки дендритных клеток.

Подробное описание изобретения

В данном документе предусмотрены соединения формулы (I), которые обладают активностью в качестве модуляторов рецепторов EP₂ и EP₄, в том числе в качестве антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄. Кроме того, предусмотрены способы модуляции активности рецепторов EP₂ и EP₄ и лечения, предупреждения и облегчения одного или более симптомов заболеваний или нарушений, которые модулируются рецепторами EP₂ и EP₄, и фармацевтические композиции и лекарственные формы, пригодные для таких способов. Соединения, композиции и способы подробно описаны в разделах ниже.

А. Определения.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "гало", "галоген" или "галогенид" и если не отмечено иное, относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода. Используемый в настоящем изобретении термин "алкил" и если не отмечено иное, относится к насыщенной углеводородной цепи, которая может быть с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода или иным образом содержащей от одного до десяти, от одного до восьми, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода, и которая присоединена к остатку молекулы простой связью. Согласно определенным вариантам осуществления углеводородная связь является необязательно дейтерированной. Например, C₁-C₆ алкил означает, что группа может содержать от 1 до 6 (включительно) атомов углерода в себе. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C₁-C₆ алкил, который представляет собой насыщенный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Используемый в настоящем изобретении термин "циклоалкил", и если не отмечено иное, относится к моноциклической, бициклической, трициклической или другой полициклической углеводородной группе, содержащей указанное число кольцевых атомов углерода или иным образом содержащей от трех до десяти атомов углерода и которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной. Полициклический циклоалкил может быть конденсирован, с мостиковыми связями или спиро-кольцевыми системами. Циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил и частично ненасыщенные углеводородные кольца, такие как циклобутилен, циклопентен и циклогексен. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический C₃-C₈ циклоалкил.

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

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

Используемый в настоящем изобретении термин "аралкил", и если не отмечено иное, относится к алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила заменен арильной группой. Один из атомов углерода алкильного фрагмента служит в качестве точки присоединения аралкильной группы к другому фрагменту. Неограничивающие примеры "аралкил" включают в себя бензильные, 2-фенилэтильные и 3-фенилпропильные группы. Используемый в настоящем изобретении термин "алкенил", и если не отмечено иное, относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода, или иным образом содержащей от двух до десяти, от двух до восьми или от двух до шести атомов углерода, содержащей одну или более двойных связей углерод-углерод, и которая присоединены к остатку молекулы простой связью или двойной связью. Алкенильные группы могут включать в себя, например, винил, аллил, 1-бутенил и 2-гексенил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой C₂-C₆ алкенил.

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

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

Используемый в настоящем изобретении термин "энантимерно чистый" или "чистый энантиомер" означает, что соединение содержит более чем 75 мас.%, более чем 80 мас.%, более чем 85 мас.%, более чем 90 мас.%, более чем 91 мас.%, более чем 92 мас.%, более чем 93 мас.%, более чем 94 мас.%, более чем 95 мас.%, более чем 96 мас.%, более чем 97 мас.%, более чем 98 мас.%, более чем 98,5 мас.%, более

чем 99 мас.%, более чем 99,2 мас.%, более чем 99,5 мас.%, более чем 99,6 мас.%, более чем 99,7 мас.%, более чем 99,8 мас.% или более чем 99,9 мас.% простого энантиомера за исключением его соответствующего несовпадающего при наложении зеркального отображения.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический", и если не отмечено иное, представляет собой стабильную 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое (т.е. насыщенное или частично ненасыщенное) кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно до трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем атомы азота и серы могут быть необязательно окислены в виде N-оксида, сульфоксида или сульфона, и где атом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероцикл может быть связан через кольцевой атом углерода или, если возможно, через кольцевой атом азота. Бициклические гетероциклические кольцевые системы могут быть конденсированы, с мостиковыми связями или спиробициклической(ими) гетероциклической(ими) кольцевой(ыми) системой(ами). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклил является моноциклическим, содержащим от 4 до 7, предпочтительно от 4 до 6 кольцевых атомов, из которых 1 или 2 являются гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из N, O и S. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа является бициклической, и в этом случае второе кольцо может быть ароматическим или не ароматическим кольцом, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или второе кольцо может быть бензольным кольцом или "циклоалкилом" или "циклоалкенилом", как определено в настоящем описании. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя азетидин, хроман, дигидрофуран, дигидропиран, диоксан, диоксолан, гексагидроазепин, имидазолидин, имидазолин, индолин, изохроман, изоиндолин, изотиазолин, изотиазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, морфолин, оксазолин, оксазолидин, оксетан, пиперазин, пиперидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиридазин, пиран, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиаморфолин, тетрагидротиофен, тиазолин, тиазолидин, тиоморфолин, тизтан, тиолан, сульфолан, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин, тетрагидротиопиран, тетрагидротриазин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, гексагидротриазин, тетрагидрооксазин, тетрагидропиримидин, пергидроазепин, пергидро-1,4-диазепин, пергидро-1,4-оксазепин, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.2.0]гептан, 7-азабицикло[4.1.0]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, тропан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол и дигидробензотиазолил, и их N-оксиды или сульфоны или сульфоксиды.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероциклилалкил", и если не отмечено иное, относится к моновалентной алкильной группе, замещенной гетероциклилом.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероарил", и если не отмечено иное, представляет собой стабильную 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 9- или 10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. В случае "гетероарила", который представляет собой бициклическую группу, второе кольцо не должно быть ароматическим и не должно содержать гетероатом. Соответственно, бициклический "гетероарил" включает в себя, например, стабильное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, состоящее из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно до трех гетероатомов, как определено непосредственно выше, конденсированное с бензольным кольцом, или второй моноциклический "гетероарил", или "гетероциклил", "циклоалкил" или "циклоалкенил", как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения бензимидазол, бензопиразол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиазол, бензотиофен, бензотриазол, бензоксазол, фуран, фуразан, имидазол, индазол, индол, индолизин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, фталазин, птеридин, пурин, пиазин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, хинолин, хинолин, хиноксалин, тетразол, тиadiaзол, тиазол, тиофен, триазин, триазол, бензимидазол, бензотиadiaзол, изоиндолин, пирролопиридины, имидазопиридины, такие как имидазо[1,2a]пиридин, пиразолопиридин, пирролопиримидин и их N-оксиды. Термин "лечение", "лечить" или "процесс лечения" в основном относится к контролю, облегчению, ослаблению, замедлению прогресса или устранению указанного состояния, как только это состояние было установлено. В дополнение к своему обычному значению термин "предупреждение", "предупредить" или "способ предупреждения" также относится к задержке начала или снижению риска развития указанного состояния или процесса, которые могут привести к состоянию или к повторению симптомов состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффек-

тивное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения положительных или требуемых клинических результатов. Эффективное количество может быть введено одним или более введениями. Эффективного количества обычно достаточно для временного облегчения, ослабления, стабилизации, изменения, замедления или задержки развития состояния заболевания.

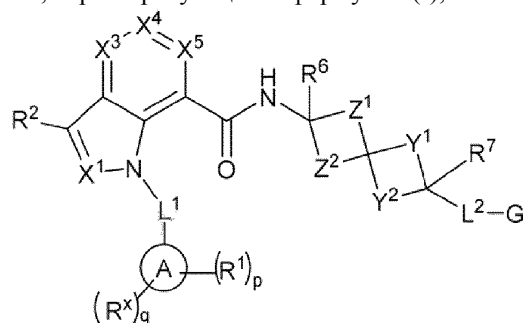
Если не отмечено иное или конкретно не описано, является понятным, что замещения, если присутствуют, могут происходить при любом атоме алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп.

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

Если в описании настоящего изобретения присутствует любое несоответствие между химическим названием и химической структурой, химическая структура является преимущественной.

V. Соединения.

В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I), которые являются антагонистами обоих рецепторов EP₂ и EP₄. Такие соединения и композиции, содержащие такие соединения, применимы для лечения рака, артрита, боли, эндометриоза, нейродегенеративного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль



Формула (I),

где X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴; X⁵ представляет собой N или CR⁵;

где не более двух X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N; L¹ представляет собой -(CR^b)_t;

кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;

каждый R¹ независимо представляет собой C₂-C₉алкил, C₂-C₉алкенил, C₂-C₉алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или -OR⁸, причем C₂-C₉алкил, C₂-C₉алкенил, C₂-C₉алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y; или

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

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -CN, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R¹¹, -NR⁸C(O)OR⁹, -NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, -OC(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -SR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)R¹¹, -NR⁸S(O)₂R¹¹ или -NR¹⁰S(O)₂NR⁸R⁹; причем алкил необязательно замещен -OR⁸ или -NR⁸R⁹ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

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

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

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;

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

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены

ны, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

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

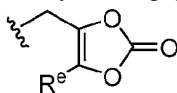
Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CR^a_2-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$; каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероцикл;

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

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил; R^{12} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы, характеризующейся следующей формулой:



где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

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

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

m представляет собой 0, 1 или 2;

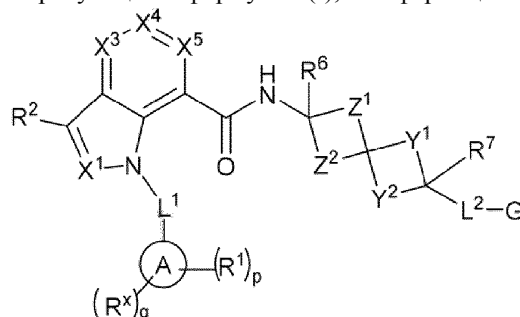
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

r представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2 и

t представляет собой 1, 2 или 3.

Соединение, характеризующееся формулой (I), или фармацевтически приемлемая соль



Формула (I),

где X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

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

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t-$; кольцо A представляет собой арил;

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

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

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

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

причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$; R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

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

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

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

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

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

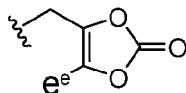
каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

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

Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CR^a_2-$, L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

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

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



где R^c представляет собой C_1 - C_6 алкил;

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

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

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

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

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил; m представляет собой 0, 1 или 2;

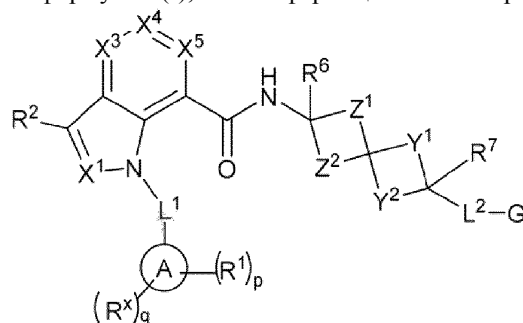
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2 и

t представляет собой 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль



Формула (I),

где X^1 представляет собой N или CH;

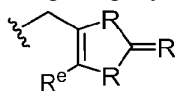
X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

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

L^1 представляет собой $-(CR^b)_2$;
 кольцо А представляет собой арил;
 каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, где C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ; или
 два R^1 заместителя на смежных атомах кольца А взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O$ -, $-NR^{10}$ -, $-S$ - и $-S(O)_2$ -, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;
 каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$;
 причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$; R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;
 R^6 представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;
 R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;
 каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;
 каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 Y^1 и Y^2 , каждый независимо, представляют собой связь или $-(CR^a)_n$ -, при условии, что Y^1 и Y^2 , оба, не представляют собой связь;
 Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CR^a_2$;
 L^2 представляет собой $-(CR^c)_m$;
 G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;
 R^{12} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы, характеризующейся следующей формулой:



где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;
 R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;
 R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;
 каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, галоген или галогеналкил;
 каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий;
 каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;
 R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;
 m представляет собой 0, 1 или 2;
 каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;
 p представляет собой 1 или 2;
 q представляет собой 0, 1 или 2 и
 t представляет собой 1, 2 или 3.

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

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

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

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

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, циано или метокси. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой водород или галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$ и R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой $-COOH$, $-1H$ -тетразолил, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он или $-тетразол-5(4H)$ -он. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой $-COOH$ или $-1H$ -тетразолил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CH;

X^5 представляет собой N или CH;

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

L^1 представляет собой $-(CH_2)-$; кольцо А представляет собой фенил;
каждый R^1 независимо представляет собой C_2-C_9 алкил, C_2-C_9 алкенил, C_2-C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, где C_2-C_9 алкил, C_2-C_9 алкенил, C_2-C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ; или
два R^1 заместителя на смежных атомах кольца А взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $-NR^{10}$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;
каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;
 R^2 представляет собой водород;
 R^3 представляет собой водород, галоген, $-OR^8$, циклоалкил, галогеналкил или $-CN$;
 R^6 представляет собой водород;
 R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил; каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или
 R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;
каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 Y^1 и Y^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;
 Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;
 L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$ или $-(CF_2)_m-$;
G представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;
 R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;
m представляет собой 0 или 1;
p представляет собой 1 или 2 и
q представляет собой 0, 1 или 2.
Согласно некоторым вариантам осуществления
 X^1 представляет собой N или CH;
 X^3 представляет собой N или CR^3 ;
 X^4 представляет собой N или CH;
 X^5 представляет собой N или CH;
при условии, что не более двух из X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;
 L^1 представляет собой $-(CH_2)-$;
кольцо А представляет собой фенил;
каждый R^1 независимо представляет собой C_2-C_9 алкил, C_3-C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем C_2-C_9 алкил, C_3-C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;
каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;
 R^2 представляет собой водород;

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

R^6 представляет собой водород;

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

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

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

Y^1 и Y^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;

Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$;

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

R^d представляет собой алкил, галогеналкил или циклоалкил;

m представляет собой 0;

p представляет собой 1 и

q представляет собой 0 или 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой CH;

X^5 представляет собой CH; L^1 представляет собой $-(CH_2)-$;

Кольцо A представляет собой фенил;

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

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

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

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

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

R^2 представляет собой водород;

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

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил; каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;

Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CH_2-$;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$;

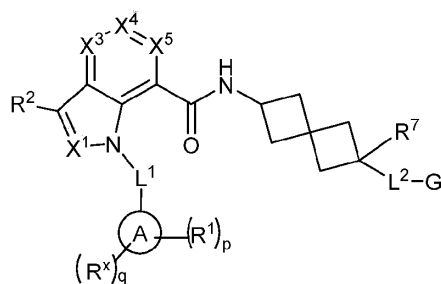
G представляет собой $-C(O)OH$;

m представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2 и

q представляет собой 0 или 1.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил или гидроксил. Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген или алкил. Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород или дейтерий. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся формулой (II)



(II)

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

X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, -OR⁸, -CN, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R⁸ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

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

X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -SR⁸, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -CN, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R⁸ и R⁹ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и каждый R¹¹ независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где: X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴; X⁵ представляет собой N или CR⁵;

один из R³, R⁴ и R⁵ представляет собой галоген, а оставшийся R³, R⁴ и R⁵, если присутствует, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, -OR⁸, -CN, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R⁸ независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

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

X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴; X⁵ представляет собой N или CR⁵;

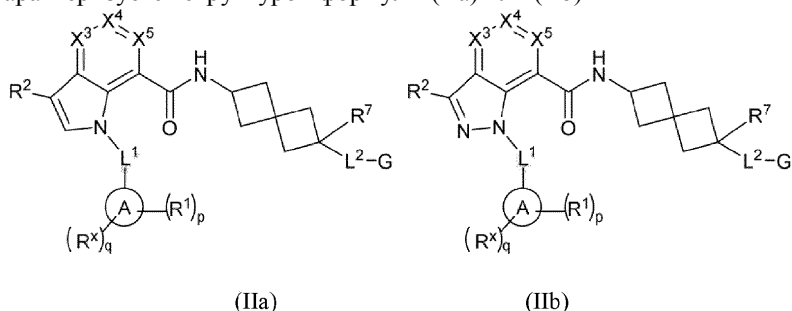
один из R³, R⁴ и R⁵ представляет собой галоген, а оставшийся R³, R⁴ и R⁵, если присутствует, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -SR⁸, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -CN, циклоалкил или галогеналкил;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и

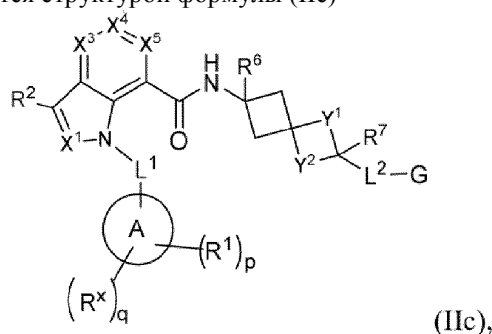
каждый R¹¹ независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

единения формулы (II), где G представляет собой -COOH, -1H-тетразолил, -1,2,4оксадиазол-5(4H)-он или -тетразол-5(4H)-он. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой -COOH или -1H-тетразолил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IIa) или (IIb)



Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IIc)

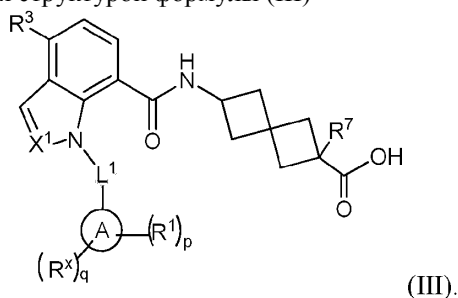


где переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II).

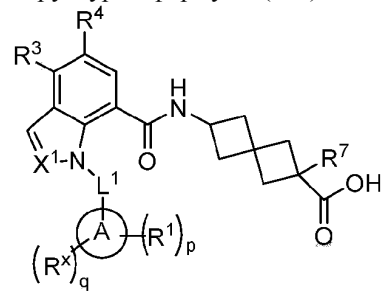
Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II) или (IIc), где L^1 представляет собой $-CR^b_2-$; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил или два R^b вместе с атомом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

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

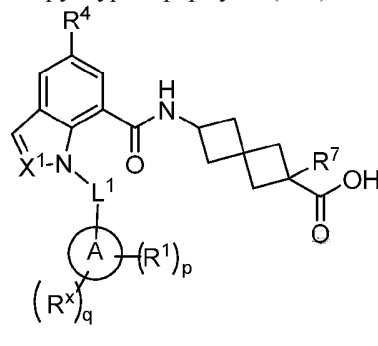
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (III)



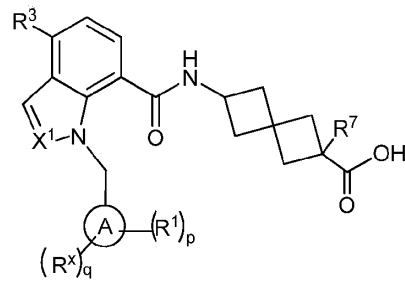
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IIIa)



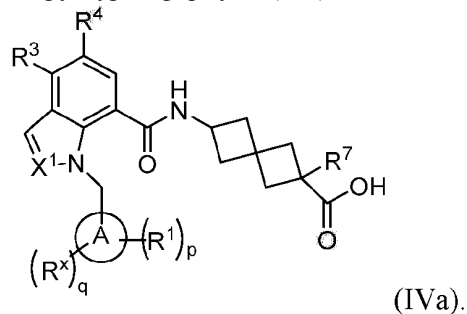
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IIIb)



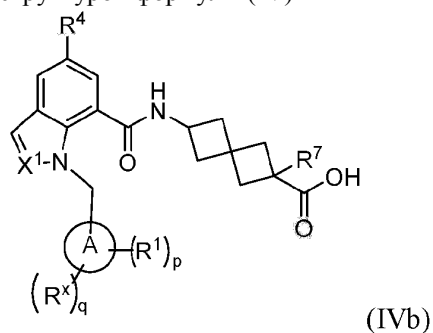
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (III), (IIIa), где t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II), (IIIa), (IIIb), (III), (IIIa), где q представляет собой 0 или 1 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IV)



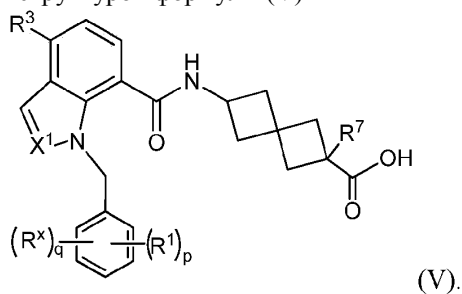
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IVa)



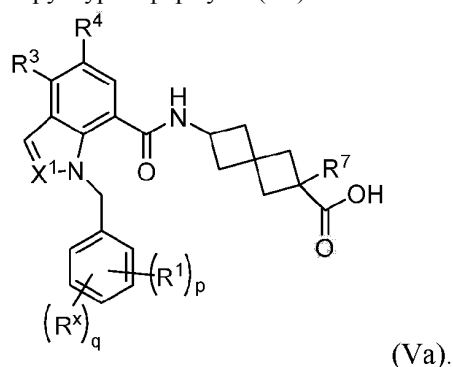
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (IV)



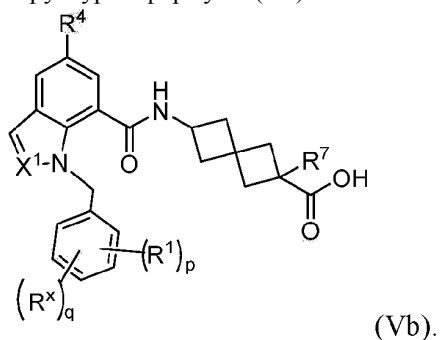
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (V)



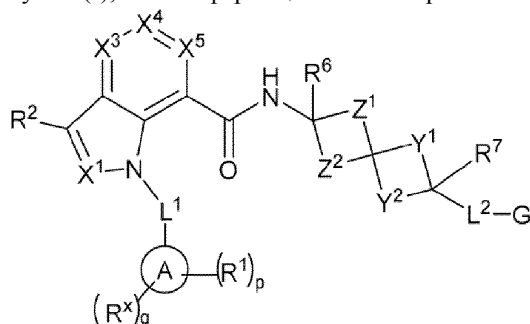
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (Va)



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой формулы (Vb)



Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль



Формула (I)

где X^1 представляет собой N или CH; X^3 представляет собой N или CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ;

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

L^1 представляет собой $-(CR^b)_l-$; кольцо A представляет собой арил;

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

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

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

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

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

R^6 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

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

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

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

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

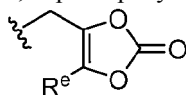
Y^1 и Y^2 , каждый независимо, представляют собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 , оба, не представляют собой связь;

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

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

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

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



где R^c представляет собой C_1 - C_6 алкил;
 R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;
 R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;
каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галоген или галогеналкил;
каждый R^b независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил;
каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;
 R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;
 M представляет собой 0, 1 или 2;
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;
 p представляет собой 1 или 2;
 q представляет собой 0, 1 или 2 и
 t представляет собой 1, 2 или 3.

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

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t$;
кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;
каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ; или
два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O$ -, $=N$ -, $-NR^{10}$ -, $-S$ - и $-S(O)_2$ -, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;
 R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;
 R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, необязательно дейтерированный алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;
каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или
 R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;
каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;
 Y^1 и Y^2 , каждый независимо, представляют собой связь или $-(CR^a)_n$ -, при условии, что Y^1 и Y^2 , оба, не представляют собой связь;
 Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CR^a_2$;
 L^2 представляет собой $-(CR^c)_m$;
каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероциклил;
каждый R^c независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;
 m представляет собой 0, 1 или 2;
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;
 p представляет собой 1 или 2;
 q представляет собой 0, 1 или 2 и
 t представляет собой 1, 2 или 3.

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

6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 1);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 8);

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

2карбоновой кислоты (Пример 2);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

2-карбоновой кислоты (Пример 3);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 9);

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

2карбоновой кислоты (Пример 4);

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

2-карбоновой кислоты;

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

2-карбоновой кислоты (Пример 26);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a) -6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7(S_a)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 55);
 6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 16);
 (R_a) -6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 47);
 6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 17);
 (R_a) -6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 18);
 (R_a) -6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 19);
 (R_a) -6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 46);
 6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 20);
 (R_a) -6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 49);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

(*S_a*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 52); 6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7(*S_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 59);
 6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 60);
 6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*S_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 61);
 6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 62);
 6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 63);
 6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*R_a*)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (*S_a*)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 64);
 6-(4-фтор-1-(3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-

2-карбоновой кислоты (Пример 71); 6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(S_a)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 72);
 6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(S_a)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 73);
 6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(S_a)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 74);
 6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(S_a)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 75);
 6-(4-хлор-1-(4-(1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(4-хлор-1-(4-(*rac*)-1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(S_a)-6-(4-хлор-1-(4-(*rac*)-1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 76);
 6-(1-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
(R_a)-6-(1-(*rac*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-

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

1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 77);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-

1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-

1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-

1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-

1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 78);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 79);

6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-

7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 80);

6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S_a) -6-(1-((R)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 125);

(S_a) -6-(1-((S)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 125);

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

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

(S_a) -6-(1-((rac)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 113);

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

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

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

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

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

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

(S_a) -6-(1-((rac)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 114);

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

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

(S_a) -6-(1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 126);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 126); 6-(1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(1-((S)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 130);
 6-(4-хлор-1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (R_a) -6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (R_a) -6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 6-(4-хлор-1-(1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (R_a) -6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 123);
 (R_a) -6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (R_a) -6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 (S_a) -6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 6-(4-хлор-1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6- d_4)метил- d_2)-4-хлор-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6- d_4)метил- d_2)-4-хлор-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6- d_4)метил- d_2)-4-хлор-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 157);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1H-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 167);

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

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

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1H-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 168);

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

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1H-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 169);

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

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 170);

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

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

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171); (*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171);

6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 172);

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

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

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 173);

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

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

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

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

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 175);

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

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

(*S_a*)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1Н-индазол-7карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 176).

В настоящем изобретении рассматривали любую комбинацию групп, описанных выше для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбирались специалистом настоящей области техники с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

Соединения по настоящему раскрытию могут содержать один или более стереогенных центров и, таким образом, встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, энантимерно обогащенных смесей, простых энантиомеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей. Соединения по настоящему раскрытию могут, или по природе стереогенных центров или путем ограниченного вращения, присутствовать в форме изомеров (например, энантиомеров, диастереомеров).

Также будет отмечено, что если присутствует два или более стереогенных центра в соединениях по настоящему раскрытию, часто будут возможны несколько диастереомеров и энантиомеров приведенных

в пример структур. Предусмотрено, что чистые стереоизомеры, чистые диастереомеры, чистые энантиомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Если соединения содержат стереохимию, соединения назывались '(рацемические)' или "рац", если стереоизомеры не были разделены, и '(R)' или '(S)', если стереоизомеры были расщеплены. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения содержат осевую хиральность, в частности в случае соединений, содержащих спироциклический [3.3]гептан. Они также были обозначены как или '(R_a)', или '(S_a)', если простой стереоизомер, где 'a' означает осевую хиральность.

Все изомеры, являются ли они разделенными, чистыми, частично чистыми или в рацемической смеси, соединений по настоящему раскрытию охватываются в пределах объема настоящего раскрытия. Очистка указанных изомеров и разделение указанных изомерных смесей может быть выполнена различными способами. Например, диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные изомеры хроматографическими процессами или кристаллизацией, и рацематы могут быть разделены на соответственные энантиомеры или хроматографическими процессами на хиральных фазах, или расщеплением.

Соединения по настоящему раскрытию включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их смеси. Соединения по настоящему раскрытию также могут быть представлены во многих таутомерных формах, в таких случаях настоящее раскрытие точно включает в себя все таутомерные формы описанных в настоящем изобретении соединений, даже несмотря на то, что может быть представлена только простая таутомерная форма. Кроме того, если термин, используемый в настоящем раскрытии, охватывает группу, которая таутомеризирует, все таутомерные формы прямо включены в этот термин. Например, гидроксизамещенный гетероарил включает в себя 2-гидроксипиридин, а также 2-пиридон, 1-гидроксиизохинолин, а также 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин, и т.п. Все такие изомерные формы таких соединений прямо включены в настоящее раскрытие.

Соединение по настоящему раскрытию включает в себя сами соединения, а также их соли, если применимо. Соли в целях настоящего раскрытия предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему раскрытию. Соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтических применений, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений по настоящему раскрытию, также включены. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженным заместителем (например, амино) на соединении, описанном в настоящем изобретении. Подходящие анионы включают в себя хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат и ацетат. Подобным образом, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженным заместителем (например, карбоксилатом) на соединении, описанном в настоящем изобретении. Подходящие катионы включают в себя ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным, где исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Если соединение по настоящему раскрытию является основным, фармацевтически приемлемые соли включают в себя не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, такие не токсичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, сульфоновая, серная, сульфамовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, нафталиндисульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, этандисульфоновая, камфорсульфоновая, глюконовая, миндальная, муциновая, пантотеновая, щавелевая, изетиновая и т.п.

Если соединение по настоящему раскрытию является кислотным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых не токсичных оснований, включая неорганические и органические основания. Такие соли, которые могут быть получены, включают в себя соль лития, соль натрия, соль калия, соль магния, соль кальция, соль дициклогексиламина, соль N-метил-D-глюкамина, соль трис-(гидроксиэтил)метиламина, соль аргинина, соль лизина и т.п.

Перечни подходящих солей могут быть представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C.G. and Stahl, P.H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]; каждый из которых включен в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

Е. Оценка активности соединений.

Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для исследования соединений с целью выявления тех, которые обладают биологической активностью в качестве модуляторов рецепторов EP₂ и EP₄ или в качестве антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄.

Анализ in vitro.

Соединения в настоящем раскрытии исследовали в анализе функционального переноса кальция с использованием стабильно трансфицированных клеток НЕК293. Клетки, трансфицированные EP₁, EP₂, EP₃ и EP₄, приобретали в Eurofins Discovery Services (Сент-Чарльз, Миссури). К каждому подтипу рецептора добавляли дополнительный неизбирательный G-белок для того, чтобы связать вышеупомянутый рецептор с путем передачи сигнала с участием кальция. Используемая исходная клеточная линия также экспрессирует новый вариант клитина, активируемого кальцием фотобелка, для обеспечения чувствительного люминесцентного обнаружения. Вкратце, клетки высевали из расчета 50000 клеток/лунка в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном. Посеянные клетки оставляли на 30 мин. при комнатной температуре перед переносом в увлажненный инкубатор с температурой 37°C и 5% CO₂ на 18-24 ч. Буфер для анализа (HBSS с 20 mM HEPES) и загрузочный буфер (буфер для анализа плюс 10 мкМ колелентеразин) готовили в день проведения анализа. Анализы выполняли путем аспирации среды из аналитического планшета и однократной промывки аналитическим буфером, затем замены загрузочным буфером, и оставляли клетки инкубироваться в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Соединения получали в буфере для анализа при 3-кратной конечной концентрации в несвязывающих планшетах. Соединения добавляли в планшеты для клетками и инкубировали 30 мин. при комнатной температуре. Лиганд простаноидного рецептора PGE₂ получали при 4-кратном разбавлении для конечной концентрации 10 нМ. Планшеты обрабатывали на Flexstation™ с использованием протокола интегральной люминесценции 100 мс в общей сложности в течение 60 с с добавлением лиганда через 15 с. Данные получали на основании относительных световых единиц, измеряемых по площади под кривой.

Таблица 1

Данные о переносе кальция против EP₂ и EP₄ для описанных примеров

Пример	IC ₅₀ в анализе переноса (нМ)	EP ₂ Ca ²⁺ -	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ переноса (нМ)
1	34		< 1
2	30		< 1
3	< 25		< 1
4	< 25		17
5	< 25		< 1
6	32		< 1
7	< 25		< 1
8	43		< 1
9	< 25		< 1
10	< 25		< 1
11	70		< 1
12	< 25		< 1
13	39		< 1

14	< 25	< 1
15	< 25	< 1
16	< 25	< 1
17	< 25	7
18	34	< 1
19	< 25	< 1
20	< 25	< 1
21	51	1
22	78	< 1
23	60	1
24	100	2
25	<25	< 1
26	34	< 1
27	45	< 1
28	84	4
29	76	32
30	39	36
31	44	< 1
32	< 25	< 1
33	< 25	3
34	< 25	< 1
35	34	< 1
36	72	<1
37	70	<1
38	<25	<1

39	46	<1
40	<25	<1
41	95	<1
42	37	<1
43	<25	<1
44	30	<1
45	62	<1
46	88	<1
47	79	<1
48	27	<1
49	<25	<1
50	67	<1
51	<25	<1
52	<25	<1
53	<25	<1
54	43	<1
55	46	<1
56	76	<1
57	99	<1
58	95	2,4
59	51	2,5
60	40	<1
61	<25	<1
62	54	<1
63	90	<1
64	48	<1
65	43	3,0
66	<25	<1
67	100	6,6

68	<25	<1
69	33	2,2
70	<25	<1
71	94	<1
72	<25	4,1
73	71	1,3
74	<25	1,2
75	<25	1,4
76	56	<1
77	71	<1
78	99	4,4
79	<25	<1
80	55	1,1
81	<25	<1
82	<25	<1
83	<25	<1
84	<25	<1
85	30	<1
86	36	1,8
87	65	3,8
88	29	<1
89	97	1,3
90	57	<1
91	59	<1
92	<25	<1
93	28	11
94	<25	<1
95	83	9,0
96	<25	<1
97	60	<1
98	42	<1
99	45	<1

100	91	<1
101	44	<1
102	81	8,9
103	<25	<1
104	<25	<1
105	<25	<1
106	<25	<1
107	33	<1
108	<25	<1
109	<25	5,2
110	<25	<1
111	38	1,2
112	<25	1,8
113	<25	1,3
114	57	5,5
115	69	2,9
116	<25	2,8
117	87	14
118	31	2,6
119	59	3,8
120	<25	11
121	<25	6,6
122	<25	4,7
123	60	12
124	<25	3,9
125	<25	<1
126	<25	<1
127	<25	1,2
128	<25	1,9
129	61	3,0
130	<25	<1
131	<25	<1

132	<25	2,2
133	65	<1
134	<25	1,3
135	<25	<1
136	<25	<1
137	64	3,2
138	25	<1
139	<25	<1
140	<25	<1
141	<25	3,8
142	40	17,3
143	35	<1
144	<25	<1
145	100	<1
146	82	<1
147	<25	<1
148	<25	1,4
149	38	<1
150	61	<1
151	<25	<1
152	49	<1
153	95	<1
154	<25	2,8
155	44	2,6
156	<25	<1
157	<25	<1
158	64	<1
159	65	<1
160	56	4,0
161	63	<1
162	52	1,2
163	30	<1
164	<25	<1
165	<25	1,0

166	26	3,9
167	41	3,5
168	28	1,2
169	63	1,5
170	<25	5,1
171	<25	1,4
172	<25	2,1
173	<25	7,2
174	<25	6,4
175	<25	5,6
176	<25	2,9

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC_{50} в анализе EP_2 Ca^{2+} -переноса менее 50 нМ и IC_{50} в анализе EP_4 Ca^{2+} -переноса менее 10 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC_{50} в анализе EP_2 Ca^{2+} -переноса менее 50 нМ и IC_{50} в анализе EP_4 Ca^{2+} -переноса менее 1 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC_{50} в анализе EP_2 Ca^{2+} -переноса менее 25 нМ и IC_{50} в анализе EP_4 Ca^{2+} -переноса менее 10 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC_{50} в анализе EP_2 Ca^{2+} -переноса менее 25 нМ и IC_{50} в анализе EP_4 Ca^{2+} -переноса менее 1 нМ. Оценка эффективности в сингенной модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей: соединение формулы (I), обозначаемое как соединение А, оценивали и сравнивали с соединением В, внутренним селективным антагонистом EP_4 , в отношении эффективности в модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей.

Культирование клеток: клетки СТ26 получали из Американской типовой культуры тканей (№ CRL-2638 в каталоге ATCC). Клетки быстро размораживали при 37°C, помещали в RPMI-1640 с 10% FBS и пассировали каждые 3 суток. Клетки размножали как минимум в течение 3 пассажей и собирали через 2 суток после последнего пассажа при 50% конfluence для имплантации клеток. Клетки собирали для имплантации, промывали в DPBS, ресуспендировали в DPBS при концентрации 20E6 клеток/мл и помещали на лед.

Имплантация: самкам мышей Balb-c в возрасте семи-восьми недель из Harlan Laboratories давали акклиматизироваться в течение 1 недели перед имплантацией клеток. Левый бок каждого животного брили за 3 суток до инъекции клеток. Собранные клетки СТ26 осторожно вращали и ресуспендировали с помощью пипетки перед каждой инъекцией. Пятьдесят микролитров клеточной суспензии, содержащей клетки 1E6, вводили подкожно в левый бок каждого животного. Опухоли измеряли штангенциркулем на 10-е сутки и рандомизировали на две группы по n=10 животных со средним размером опухоли 93 мм³. Расчет объема производили по формуле: (ширина²·длина)/2. Обработка лекарственными средствами: животных со средним размером опухоли 93 мм³ разделяли на группы соединения А или соединения В с n=10 на группу. Метилцеллюлозу (сР 400; Sigma) использовали в качестве носителя и готовили из расчета 0,5% масс/об, в стерильной воде. Соединение А готовили в 0,5% метилцеллюлозе в концентрации 5 мг/мл. Животным вводили перорально, два раза в сутки 10 мл/кг носителя, 50 мг/кг соединения А или 30 мг/кг соединения В. Мышей взвешивали каждые 3 суток для учета корректировки объема дозы. Введение начинали на 10-е сутки после имплантации и продолжали в течение 14 суток, после чего животных умерщвляли.

Измерения объема опухоли: Начиная с 10-х суток, опухоли измеряли каждые 23 суток в течение 14 суток с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем по формуле: (ширина²·длина)/2. Данные представляли в виде графика в Prism (GraphPad). Исследование завершали, когда опухоли в группе обработки носителем достигали среднего размера ~1500 мм³ и животных умерщвляли.

Статистический анализ: статистический анализ выполняли в Prism с использованием t-критерия или двухфакторного дисперсионного анализа, при необходимости. При этом * p < 0,05, ** p < 0,01.

Результаты: Мыши, несущие опухоль СТ26, обрабатываемые 50 мг/кг двойного антагониста EP2/4 соединения А (перорально, два раза в сутки) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое (p=0,02 на основе однофакторного дисперсионного анализа) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем или соединением В (фиг. 1). Лепестковые диаграммы

(фиг. 2А-С) также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста у отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых соединением А в течение 14 суток. Через 14 суток после введения соединения А или соединения В животных умерщвляли, взвешивали опухоли и рассчитывали повышение объема опухоли в процентах. Мыши, обрабатываемые 50 мг/кг соединения А в течение 14 суток, имели статистически значимое ($p < 0,05$) 2-кратное снижение массы опухоли и статистически значимое ($p < 0,05$) 1,8 кратное снижение объема опухоли в процентах по сравнению с мышами, несущими опухоль СТ26, обрабатываемыми носителем или соединением В. Данные представлены в виде среднего значения \pm SEM для $n=10$ животных/группа.

Другое соединение формулы (I), обозначенное как соединение А-1, также оценивали в сингенной модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей с использованием той же процедуры, за исключением того, что исходный средний размер опухоли составлял 163 мм^3 . Соединение А-1 готовили в 0,5% метилцеллюлозе в концентрации 3 мг/мл. Животным вводили перорально, два раза в сутки 10 мл/кг носителя, 30 мг/кг соединения А-1 или 30 мг/кг соединения В. Мыши, несущие опухоль СТ26, обработанные 30 мг/кг соединения А-1 (перорально, два раза в сутки) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p=0,008$ на основании однофакторного дисперсионного анализа) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем, а также к улучшенному снижению опухолевого роста по сравнению животными, обрабатываемыми соединением В (30 мг/кг, перорально, один раз в двое суток) (фиг. 3). Лепестковые диаграммы (фиг. 4А-С) также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста у отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых соединением А-1 в течение 14 суток. Через 14 суток после введения соединения А-1 или соединения В животных умерщвляли, взвешивали опухоли и рассчитывали повышение объема опухоли в процентах. Мыши, обрабатываемые 30 мг/кг соединения А-1 в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p < 0,03$) снижение массы опухоли в 2,2 раза и снижение массы опухоли в 1,5 раза по сравнению с носителем и соединением В соответственно. Процент повышения объема опухоли также было значительно снижался ($p < 0,009$, однофакторный дисперсионный анализ) у животных, обрабатываемых соединением А-1, с 2,57-кратным и 1,5-кратным снижением процента объема опухоли по сравнению с мышами с опухолью СТ26, обрабатываемыми носителем или соединением В соответственно. Данные представлены в виде среднего значения \pm SEM для $n=10$ животных/группа.

Анализ дифференцировки дендритных клеток (DC): соединение формулы (I), обозначенное как соединение А, оценивали в анализе дифференцировки DC и сравнивали с внутренним селективным антагонистом EP₄, соединением В.

Кровь здоровых добровольцев приобретали в банке крови Сан-Диего. РВМС выделяли с использованием градиента фикола (VWR International; № в кат. 95021-205). Моноциты выделяли из РВМС с использованием CD14-гранул (Miltenyi; № в кат. 130-050201) в соответствии с инструкциями производителя.

Клетки CD14⁺ высевали из расчета $1,5 \times 10^6$ клеток/лунка в 12-луночный планшет в 1,5 мл среды (среда RPMI 1640 (Gibco, № в кат. 11875-093) с добавлением: 50 мкМ 2меркаптоэтанол (Sigma, № в кат. M7522), 5 мл HEPES, исходный раствор представлял собой $100 \times$ (1 М) (Thermo Fisher, № в кат. 15630080), 5 мл пенициллина, стрептомицина, L-глутамин, исходный раствор представлял собой $100 \times$ (Thermo Fisher, № в кат. 10378016) и 10% инактивированной нагреванием FCS (Invitrogen; 10082-147)). На 2-е сутки культивирования в контрольную лунку добавляли только DMSO. В отдельную контрольную лунку добавляли в конечной концентрации 30 нМ (Sigma Aldrich, № в кат. P6532) только контроль простагландином E₂ (PGE₂). Дозозависимый двойной антагонист EP2/4 (соединение А) и селективный к EP4 антагонист (соединение В) добавляли к культурам плюс совместно с PGE₂ в концентрации 30 нМ. Конечная концентрация DMSO в соединении составляла 0,1%, и 0,1% DMSO использовали в качестве контроля носителем. 50 нг/мл IL-4 (R&D Systems, № 204-IL-050/CF) и 20 нг/мл GM-CSF (R&D Systems; № 215GM-050/CF) добавляли к клеткам на 0-е и 2-е сутки культивирования. Клетки инкубировали в инкубаторе при 37°C/5% CO₂. Незрелые дендритные клетки (DC) собирали на 5-е сутки культивирования и анализировали в отношении экспрессии антигена на клеточной поверхности с помощью проточной цитометрии.

DC собирали и окрашивали, используя следующие антитела, все из которых приобретали в BD Biosciences: изотопический контроль, конъюгированный с флуоресцеинизотиоцианатом (№ в кат. 555748); изотопический контроль, конъюгированный с R-фикоэритрином (PE) (№ в кат. 559320); CD1a-FITC (№ в кат. 555806); CD16-PE (№ в кат. 62293); CD163-PE (№ в кат. 556018). Клетки инкубировали с антителами в течение 20 мин на льду в темноте и 3 раза промывали PBS/10% FCS при 2000 об/мин в течение 2 мин. После последней промывки клетки фиксировали с использованием 2% PFA/PBS и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием Accuri C6 (Accuri). Данные анализировали с использованием программного обеспечения CFlowPlus (Accuri).

PGE₂ вызывал снижение CD1a⁺/CD16⁻ DC, и этот уровень принимали за 0%. Уровень в отсутствие PGE₂ (с контролем DMSO) принимали за 100%. CD163 представляет собой маркер макрофагов M2, который активируется PGE₂. Для анализа клеток CD163⁺ уровень контрольных клеток с PGE₂ принимали за 100%, а контроль DMSO принимали за 0%. DC получали и оценивали от 20 различных доноров.

Результаты: PGE₂ снижал количество CD1a⁺/CD16⁻ DC у всех 20 исследованных доноров, и это обращали с помощью двойного антагониста EP2/4 (соединение А) у всех 20 доноров. Соединение В, внутренний селективный антагонист EP₄, не продемонстрировало обращение опосредованного PGE₂ снижения CD1a⁺/CD16⁻ клеток. PGE₂ повышал процент клеток CD163⁺ у 15/20 доноров, и во всех этих случаях двойной антагонист EP2/4 (соединение А) вызывал снижение количества CD163⁺ клеток до исходного уровня, тогда как избирательный антагонист EP₄ (соединение В) не приводил к этому. EC₅₀ для восстановления фенотипа CD1a⁺/CD16⁻ DC для соединения А составляет 511 нМ (фиг. 3), а IC₅₀ для ингибирования фенотипа CD163⁺ макрофагов составляет 367 нМ.

Е. Способы применения.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе предусмотрены способы применения соединения любой из формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va) для лечения, предупреждения или облегчения рака, артрита, боли, эндометриоза, нейродегенеративного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания.

В соответствии с одним аспектом в настоящем раскрытии предусмотрен способ лечения рака, предусматривающий введение пациенту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата соли или пролекарственного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления различные виды рака включают без ограничения: рак головного мозга, в том числе глиобластома и медуллобластома, рак костей, саркому, рак головы и шеи, ретинобластома, рак щитовидной железы, лейкоз, в том числе острый миелоидный лейкоз, рак кожи, в том числе меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному, рак полости рта, рак пищевода, рак желудка, рак желчных протоков, рак кишечника, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак печени, в том числе гепатоцеллюлярный рак, рак почек, в том числе почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак матки, рак мочевого пузыря, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак представляет собой глиобластома, медуллобластома, рак головы и шеи, рак кожи, в том числе меланому, базальноклеточную карциному и плоскоклеточный рак, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак печени, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы.

В соответствии с определенными вариантами осуществления рак представляет собой рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы или рак яичников.

В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения артрита, в том числе ревматоидного артрита и остеоартрита. В соответствии с другим аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения боли, в том числе острой и хронической боли, и в том числе боли в суставах, вызванной артритом или воспалением суставов. В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения эндометриоза. В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения нейродегенеративного заболевания, в том числе эпилепсии, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), латентного амиотрофического склероза (ALS) и черепно-мозговой травмы (TBI). В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения сердечно-сосудистого заболевания, в том числе заболевания коронарной артерии, такое как инфаркт миокарда, и цереброваскулярное заболевание, такое как инсульт. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее раскрытие направлено на способ предупреждения начала и/или рецидива рака. В соответствии с другим вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива нейродегенеративного заболевания. В соответствии с другим вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива артрита. В соответствии с еще одним вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива сердечно-сосудистого заболевания.

Г. Получение соединений.

Исходные вещества, используемые для синтеза, были или синтезированы, или получены из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, Combi-Blocks, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Enamine, PharmaBlock, VWR Scientific, и т.п. Хроматографические колонки с обращенной фазой и нормальной фазой закупали у Teledyne ISCO, Inc. (NE). Анализ ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с применением спектрометра Bruker Fourier 300 МГц или спектрометра Bruker Avance DRX400 с соответствующим дейтерированным растворителем. Спектры LCMS получали или на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2020 Series с применением ионизации электрораспылением (ESI) и колонки Luna C₁₈ 5 мкМ, 2,0×50 мм, с элюированием от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,7 мл/мин в течение 3,5 мин, или на Waters Acquity UPLC с детектором QDA MS с применением колонки Waters C₁₈ BEH 1,7 мкМ, 2,1×50 мм, с элюированием от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,6 мл/мин в течение 3,5 мин. Детектор QDA MS устанавливали для исследования как в режиме положительных, так и отрицательных ионов в диапазоне

100-1200 Да. Общие способы получения соединений могут быть модифицированы применением соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, встречающихся в структурах, как представлено в настоящем изобретении. В настоящем изобретении использовали стандартные аббревиатуры и сокращения, определенные в J. Org. Chem. 2007 72(1):223A-24A. Другие используемые в настоящем изобретении аббревиатуры и сокращения представляют собой следующее.

Таблица 2

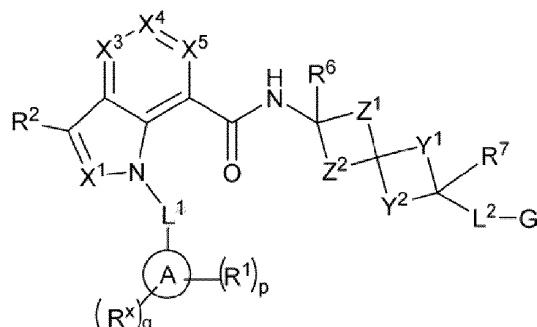
Аббревиатуры

Ac	ацетат
DCM	дихлорметан
DIAD	ди- <i>изо</i> -пропилазодикарбоксилат
DIPEA	ди- <i>изо</i> -пропилэтиламин
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
э. и.	энантиомерный избыток
EtN(<i>i</i> Pr) ₂	ди- <i>изо</i> -пропилэтиламин
EtOAc	этилацетат
G2	предкатализатор второго поколения
G3	предкатализатор третьего поколения
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
HBSS	сбалансированный солевой раствор Хэнкса
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота
<i>i</i> Pr	<i>изо</i> -пропил
LCMS	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
M + 1	исходная масса + 1 дальтон
M + Na	исходная масса + 1 ион натрия
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мм	миллиметр
NFSI	<i>N</i> -фторбензолсульфонимид
nM	нанолярный
p	пентет
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди- <i>изо</i> -пропоксибифенил
нас.	насыщенный
scCO ₂	диоксид углерода в сверхкритическом состоянии
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
tBuXPhos	2-ди-(<i>трет</i> -бутил)фосфино-2',4',6'-три- <i>изо</i> -пропилбифенил
мкм	микромметр
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три- <i>изо</i> -пропилбифенил

Общие схемы синтеза

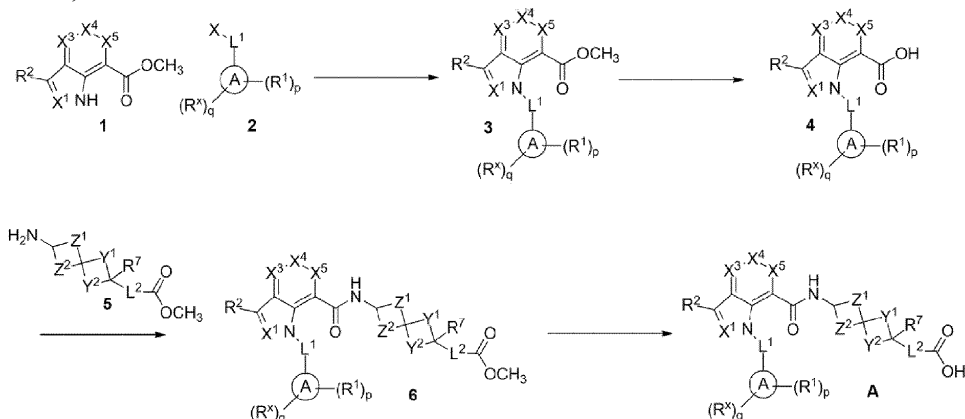
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены как изложено в следующих общих схемах синтеза.

Общая структура.



Способ 1. Синтез карбоновой кислоты (A).

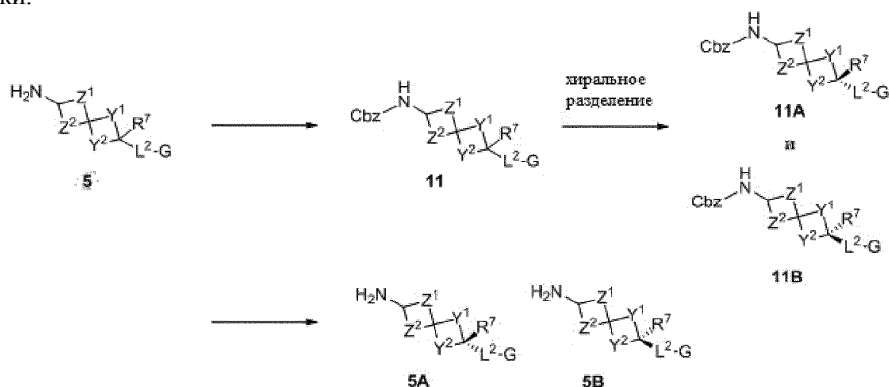
Гетероциклический сложный эфир 1 может быть N-алкилирован при помощи алкилирующего средства 2 (где X представляет собой уходящую группу, такую как йодид, бромид, хлорид, мезилат или т.п.) в DMF при 0-22°C с применением соответствующего основания, такого как трет-пентоксид натрия, карбонат цезия или т.п. с получением соединения 3. Такой сложный эфир может быть гидролизован с применением средства, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или т.п. в THF/MeOH, с получением соответствующей карбоновой кислоты 4. Такая кислота может быть соединена со сложным аминовым эфиром 5 с применением стандартных условий амидного сочетания, такого как HATU и основание Хунига в DMF, с получением сложного эфира 6. Рацемический сложный эфир 6, полученный от рацемата сложного эфира 5, может быть гидролизован с применением гидроксида лития, гидроксида натрия или т.п. с получением рацемической карбоновой кислоты A. Сложный эфир 6, который получен из простого энантиомера соединения 5, может быть гидролизован с применением соответствующих условий (например, триметилолова гидроксид в дихлорэтано при 80°C) с получением карбоновой кислоты A без потери энантиомерной чистоты. Рацемическая смесь соединения A может быть расщеплена на, оба, энантиомера с применением известных способов, таких как хроматография, с применением хиральных колонок, таких как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т.п.



Способ 2. Синтез биарила (B).

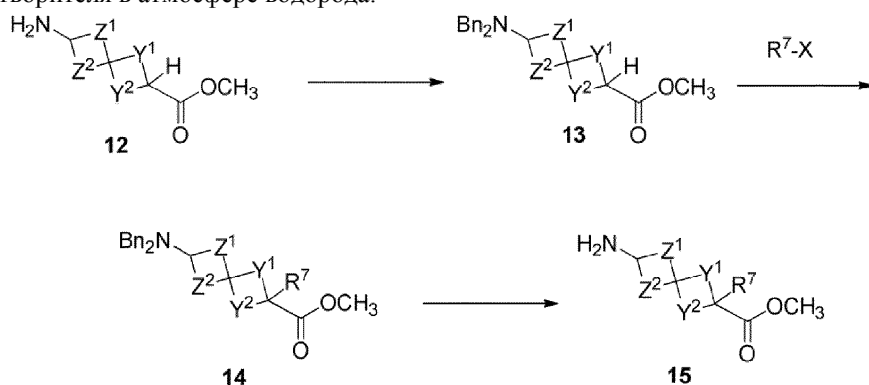
Согласно вариантам осуществления, если R¹ представляет собой соответствующим образом функционализированный арил или гетероарил, указанный биарил B может быть образован из катализированного палладием кросс-сочетания между арилгалогенидом 7 и (гетеро)арилбороновыми кислотами или (гетеро)арилборонатными сложными эфирами. В такой реакции может быть использован XPhos палладийцикл Gen 3, Pd(dppf)Cl₂ или любые другие подходящие палладиевые лигандные комплексы. Такие реакции наилучшим образом проводить в присутствии основания, такого как K₃PO₄, Na₂CO₃ или т.п., и они могут нагреваться от 100 до 150°C в течение 10-40 мин в микроволновом реакторе или в течение 2-18 ч в масляной бане. Альтернативно, может быть более предпочтительно сначала превратить арилгалогенид 7 в соответствующий арилпинакоболборонатный сложный эфир или бороновую кислоту 8 с применением, например, условий борилирования (т.е. нагревание при 80°C с каталитическим количеством Pd(dppf)Cl₂, ацетата калия и бис-(пинаколято)диборона в диоксане или т.п.) для обеспечения возможности его последующего кросс-сочетания с соответствующим образом функционализированным (гетеро)арилгалогенидом. Простой энантиомер может быть обеспечен стандартными способами, такими как хроматография соединения B с применением соответствующей хиральной колонки, такой как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т.п. Альтернативно, простой энантиомер может быть получен с применением про-

Энантиомеры соединения 11 затем могут быть разделены методом хроматографии на подходящей хиральной колонке, такой как ChiralPak OD, ChiralPac AD или т.п. С каждого из энантиомеров, соединение 11А и соединение 11В, затем могут быть сняты защитные группы с получением первичного амина с применением подходящих условий для конкретной защитной группы. Для группы Cbz это будет вызвано гидрированием с применением, например, палладия на углеродном носителе в EtOAc, с получением простых энантиомеров 5А и 5В. Эти энантиомеры также могут быть независимо обработаны кислотой, такой как HCl, с получением соответствующих солей соединений 5А и 5В в виде твердых веществ для каждой обработки.



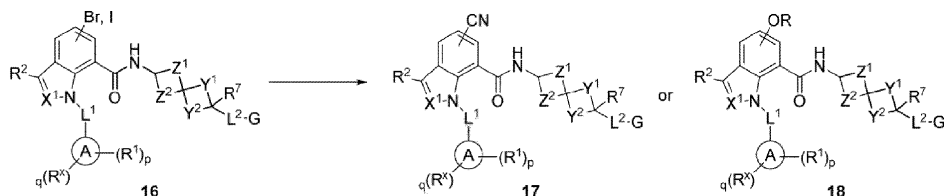
Способ 6. Альфа-алкилирование сложного эфира (15).

Сложный эфир 12 может быть защищен как бисбензиламин 13 алкилированием первичного амина бензилбромидом с применением карбоната калия в виде основания. Такой сложный эфир может быть депротонирован с применением тетраметилпиперидина лития в THF, а затем гасили $\text{R}^7\text{-X}$ (где X представляет собой подходящую уходящую группу) с получением соединения 14, где R^7 может быть дейтеро, алкилом, фтором или гидроксилем. Первичный амин 15 затем может быть легко выделен из сложного эфира 14 с применением, например, гидроксида палладия в виде катализатора и гексафторизопропанола в качестве растворителя в атмосфере водорода.



Способ 7. Функционализация амида (16) на последней стадии.

В случаях, если X^3 , X^4 или X^5 в соединении 16 представляет собой C-Br или C-I, может считаться желательным провести его превращение в, например, цианид 17 или алкиловый эфир 18. Такое превращение функциональной группы легко может быть осуществлено с применением катализируемых металлом реакций. Примеры таких превращений включают в себя без ограничения (а) цианирование с применением цианида цинка в качестве участника сочетания и tBuXPhos палладацикла Gen 3 в качестве катализатора; и (b) алифатический спирт в качестве участника сочетания, карбонат цезия в качестве основания, CuI в качестве металлического катализатора и 3,4,7,8-тетраметил-1,10 фенантролина в качестве лиганда.

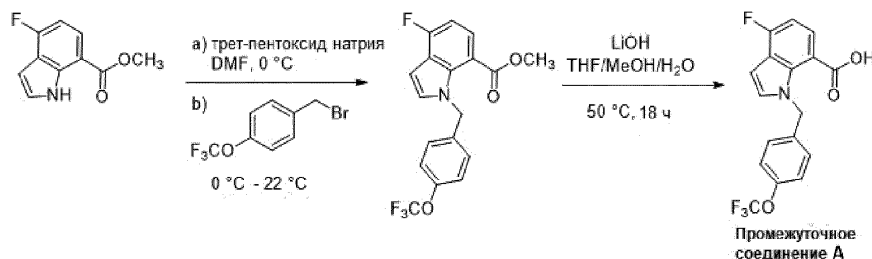


Общие схемы синтеза выше были описаны иллюстративным способом, и предусмотрено, что они присутствуют в основе описания, а не в ограничении. Таким образом, будет отмечено, что условия, такие как выбор растворителя, температура реакции, объемы, время реакции, могут варьировать при получении требуемых соединений. Кроме того, будет отмечено, что многие реагенты, представленные в следующих примерах, могут быть замещены другими подходящими реагентами (см., например, Smith &

March, *Advanced Organic Chemistry*, 7th Ed. (2013)). Такие изменения и модификации, включая в себя без ограничения те, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, составам и/или способам применения, представленным в настоящем изобретении, могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема.

Н. Примеры.

Промежуточное соединение А. Получение 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1Н-индол-7-карбоновой кислоты



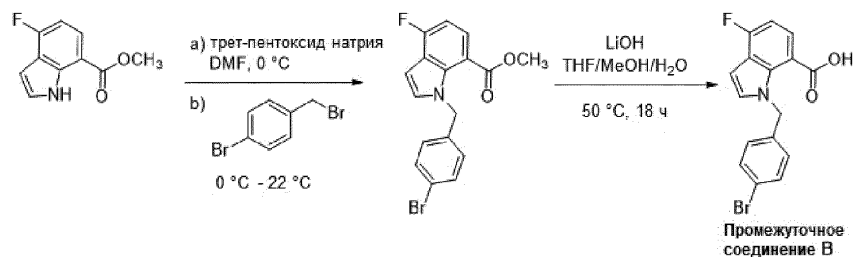
Стадия 1. Получение метил-4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1Н-индол-7-карбоксилата.

К раствору метил-4-фтор-1Н-индол-7-карбоксилата (1 экв., PharmaBlock, CAS# 313337-35-8) в DMF (0,1 М), охлажденному на бане со льдом, добавляли третпентоксид натрия (1,5 экв.), и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 мин. После этого, в течение 5 мин шприцем по каплям добавляли 1-(бромметил)-4(трифторметокси)бензол (1,2 экв., Aldrich, CAS# 50824-05-0), баню со льдом удаляли, и оставляли смесь перемешиваться при 22°C в течение 1,25 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до продукта. Смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl и экстрагировали Et₂O (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×) и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем сушили в условиях вакуума. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 15% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (выход 75%).

Стадия 2. Получение 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1Н-индол-7-карбоновой кислоты.

Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-4-фтор-1-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]индол-7-карбоксилат (1 экв.), THF (0,2 М) и MeOH (0,2 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 экв.), и нагревали полученный раствор до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с целью удаления THF и MeOH, а затем подкисляли до pH 4 добавлением 10% водной лимонной кислоты. Полученную суспензию вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (99%).

Промежуточное соединение В. Получение 1-(4-бромбензил)-4-фтор-1Н-индол-7-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение метил-1-(4-бромбензил)-4-фтор-1Н-индол-7-карбоксилата.

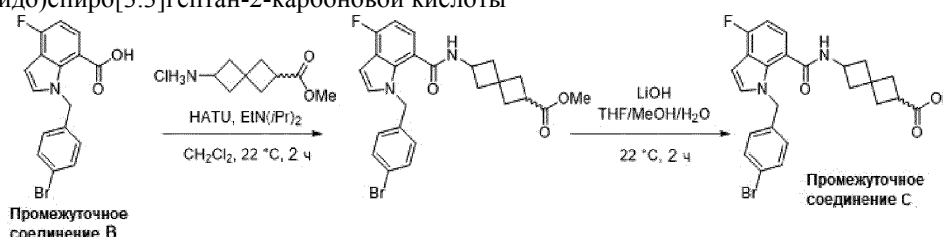
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-4-фтор-1Н-индол-7-карбоксилат (1,0 экв., PharmaBlock, CAS# 313337-35-8) и DMF (0,5 М). Смесь охлаждали до 0°C на бане со льдом. Добавляли трет-пентоксид натрия (1,1 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 20 мин. После этого, при перемешивании на бане со льдом порциями добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (1,0 экв., Combi-Blocks, CAS# 589-15-1). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C и перемешивали в течение ночи в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что реакция завершена. Смесь распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума в течение 30 мин. Полученное неочищенное масло наносили на предварительный картридж с силикагелем с использованием CH₂Cl₂ и сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 ч. После этого, это предварительно сорбированное вещество очищали ме-

тодом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO элюируя градиентом 0%-20% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Фракции первого пика, элюируемого при 11% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла (выход 56%). LCMS(ESI⁺): 364 (M+1)⁺

Стадия 2. Получение 1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновой кислоты.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-1-(4-бромбензил)-4-фтор-7H-индол-7-карбоксилат (1,0 экв.), THF (0,4 М), MeOH (0,4 М) и 1,0 М водный LiOH (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали преобразование до продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления большей части THF и MeOH. Полученный раствор подкисляли до pH 2-3 добавлением 1,0 М водного раствора HCl. Не совсем белый твердый осадок, который собирали путем вакуумного фильтрования, дважды промывали водой и сушили на воздухе в течение ночи. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что в исходном растворе не осталось продукта. Указанный в заголовке продукт получали в виде кристаллического твердого вещества (выход 98%). LCMS (ESI⁺): 350 (M+1)⁺

Промежуточное соединение С. Получение (рац)-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



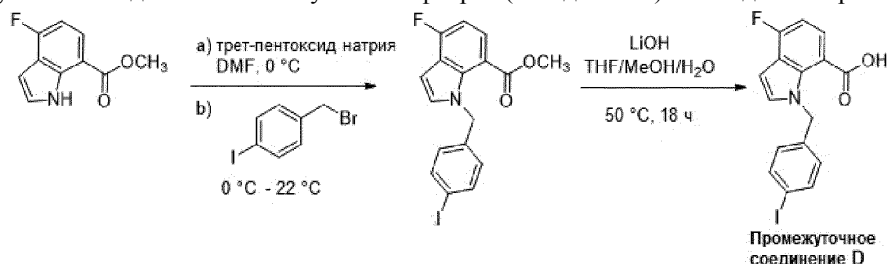
Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-7H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение В (1,0 экв.), (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,3 экв., Enamine, CAS# 1808249-67-3), HATU (1,5 экв.) и CH₂Cl₂ (0,3 М). К реакционной смеси добавляли основание Хунига (4 экв.). Раствор перемешивали при 22°C в течение 2 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что реакция завершена. Полученный раствор концентрировали, разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали нас. водным раствором NaHCO₃, 1 М водным раствором HCl, а затем соевым раствором. Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученное белое твердое вещество растворяли в EtOAc и наносили на предварительный картридж с силикагелем. Предварительный картридж сушили на воздухе в течение 15 мин и сушили в условиях высокого вакуума в течение 30 мин. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Содержащий продукт пик элюировался при 90-100% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 91%). LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

Стадия 2. Получение (рац)-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

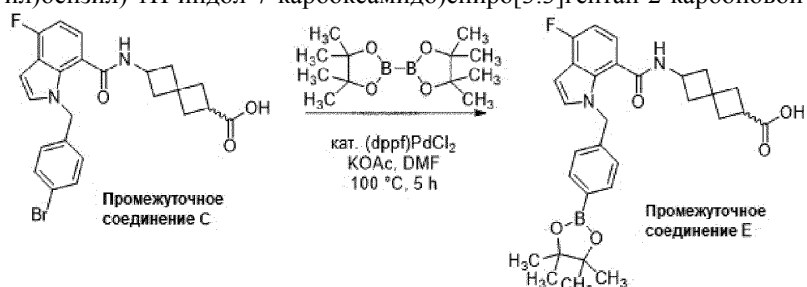
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли (рац)-метил-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-7H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.), THF (0,6 М), MeOH (0,6 М) и 1,0 М водный раствор LiOH (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 2 ч. Методом LCMS анализа обнаруживали полное преобразование до продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления большей части THF и MeOH. Полученный раствор подкисляли до pH 2-3 добавлением 1 М водного раствора HCl. Полученную суспензию распределяли между водой и EtOAc, и обратно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого твердого вещества (выход 98%). LCMS (ESI⁺): 486 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение D. Получение 4-фтор-1-(4-йодбензил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты



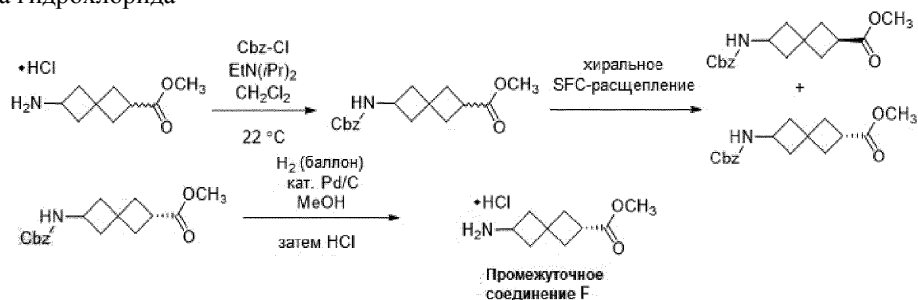
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение B, заменяя 1-бром-4-(бромметил)бензол 1-йод-4-(бромметил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 16004-15-2). LCMS (ESI+): 396 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение E. Получение (рац)-6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



К дегазированной смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1,3,2-диоксaborолана (1,2 экв.), промежуточного соединения C (1 экв.) и ацетата калия (3 экв.) в DMF (0,3 M) добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (0,05 экв., Strem CAS# 9546405-4). Смесь продували N₂, а затем нагревали до 100 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 объема) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 55% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 75%).

Промежуточное соединение F. Получение (R_a) или (S_a)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорида



Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 экв., Enamine, CAS # 1808249-67-3), бензилхлороформиат (1,5 экв.), CH₂Cl₂ (0,5 M) и основание Хунига (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 2 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Содержащие продукт фракции концентрировали и сушили в условиях вакуума в течение 3 ч. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла (выход 94%).

Стадия 2. Хиральное расщепление (R_a) или (S_a)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

Энантиомеры расщепляли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на колонке ChiralPac AD (20 мкм, 50×500 мм), элюируя 10% MeOH со скоростью потока 18 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35 °C.

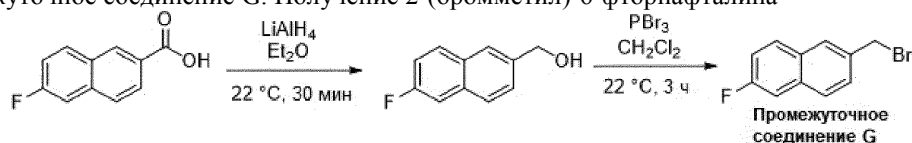
Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 2,23 мин, а элюируемый вторым энантиомер - 2,53 мин. Элюируемый первым энантиомер был определен как энантиомер, обладающий большей активностью.

Стадия 3. Получение (R_a) или (S_a)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорида.

К дегазированному раствору (R_a) или (S_a)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 экв.) в EtOAc добавляли 10% палладированный уголь (10 мас.%, 0,1 экв.). Полученную смесь дегазировали, вакуумировали, затем помещали в атмосферу подаваемого из баллона водорода и перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через Celite, и промывали слой CH_2Cl_2 . Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума.

Полученный маслянистый остаток растворяли в Et_2O , а затем подкисляли до pH 4 добавлением 4 M HCl в диоксане. Полученную суспензию дополнительно разбавляли Et_2O , затем фильтровали, промывали Et_2O , а затем сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 65%).

Промежуточное соединение G. Получение 2-(бромметил)-6-фторнафталина



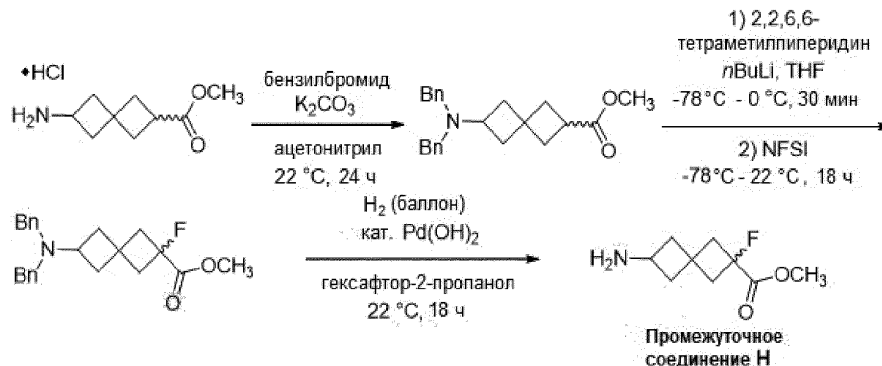
Стадия 1. Получение (6-фторнафталин-2-ил)метанола.

К раствору $LiAlH_4$ (2,0 экв.) в эфире (0,5 M) добавляли 6-фтор-2нафтоиную кислоту (1,0 экв., CombiBlocks, CAS# 5043-01-6). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали на бане со льдом и гасили добавлением по каплям H_2O . Смесь дополнительно перемешивали в течение 40 мин, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Получение 2-(бромметил)-6-фторнафталина.

К раствору (6-фторнафталин-2-ил)метанола (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (0,2 M) добавляли PBr_3 . Смесь перемешивали в течение 3 ч при 22°C, а затем охлаждали на бане со льдом и гасили добавлением 1 M водного раствора $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой сушили над $MgSO_4$, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение H. Получение (рац)-метил-6-амино-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-(дибензиламино)пиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, под струей N_2 добавляли (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 экв., Enamine, CAS # 1808249-67-3), бензилбромид (2 экв.), карбонат калия (5 экв.) и ацетонитрил (0,3 M). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 24 ч. Методом LCMS-анализа подтверждали формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между нас. водным $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Водный слой разделяли и обратно экстрагировали CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное бесцветное масло сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

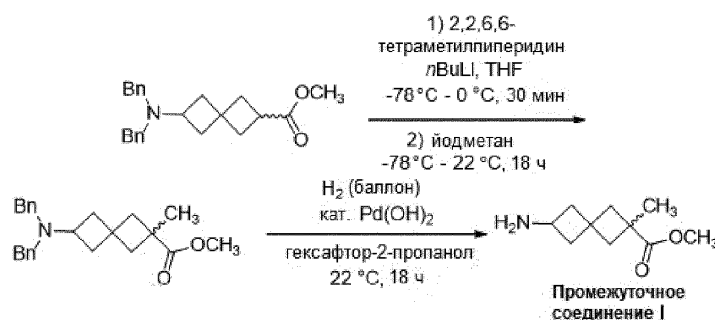
Стадия 2. Получение (рац)-метил-6-(дибензиламино)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В высушенную на пламени круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (1,5 экв.) и THF (0,4 M). Смесь охлаждали до -78°C, после чего в течение 5 мин по каплям добавляли *n*-бутиллитий в гексанах (2,5 M, 1,5 экв.). Полученную желтую смесь перемешивали при -78°C дополнительно в течение 30 мин, после чего ее по каплям добавляли в другую высушенную на пламени колбу, содержащую раствор метил-2-(дибензиламино)спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,0 экв.) в THF (0,4 M). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при -78°C. Затем, добавляли *N*-фторбензолсульфонимид

(1,3 экв.), и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением нас. водного раствора NH₄Cl. Затем, летучие вещества удаляли в условиях вакуума, полученный остаток вливали в делительную воронку и распределяли между EtOAc и нас. водным NaHCO₃. Органический слой разделяли, последовательно промывали нас. водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное в результате неочищенное желтое масло очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-40% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток распределяли между нас. водным NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанный в заголовке продукт в виде желтого масла (выход 35% после двух стадий).

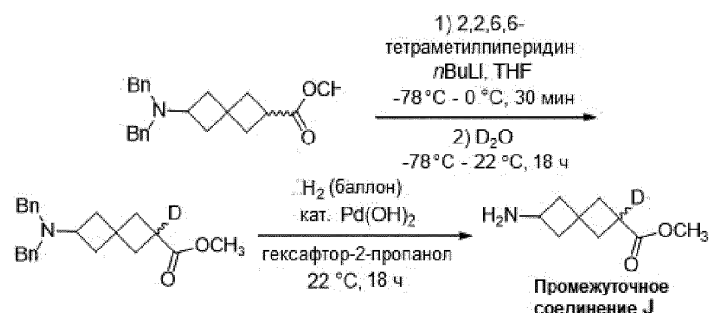
Стадия 3. Получение (рац)-метил-6-амино-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-6-(дибензиламино)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.) и гексафтор-2-пропанол (0,15 М). Смесь тщательно дегазировали путем приповерхностного барботирования N₂, после чего добавляли Pd(OH)₂ (содержание 20 мас.%, 0,1 экв.). Полученную суспензию вакуумировали, а затем тщательно продували H₂. Затем, реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 18 ч в условиях статичной атмосферы водорода, подаваемого из баллона. Полученную смесь фильтровали через слой Celite, а затем промывали нерастворимое вещество CH₂Cl₂. Путем концентрирования объединенного фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Промежуточное соединение Т. Получение (рац)-метил-6-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



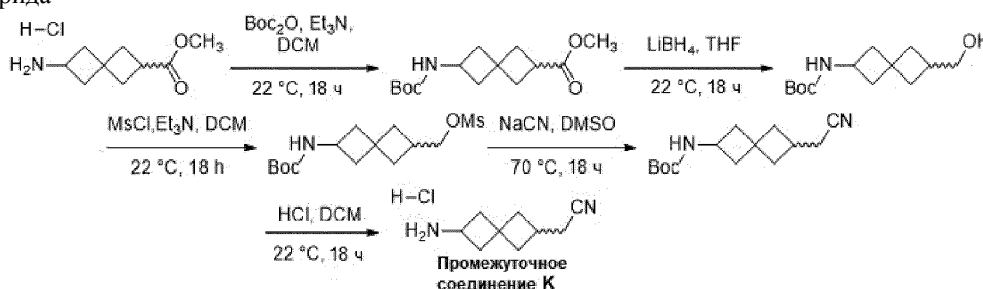
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение H, заменяя N-фторбензолсульфонимид йодметаном на стадии 2.

Промежуточное соединение J. Получение (рац)-метил-6-амино-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение H, заменяя N-фторбензолсульфонимид D₂O (2,5 экв., Cambridge Isotope, D, 99,96%) на стадии 2.

Промежуточное соединение К. Получение (рац)-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида



Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 экв., Enamine, CAS # 1808249-67-3), ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 экв.), CH_2Cl_2 (0,2 М) и Et_3N (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% $EtOAc$ в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Получение (рац)-трет-бутил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли (рац)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.) и THF (0,2 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли боргидрид лития (7,0 экв., 2,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl и экстрагировали $EtOAc$ (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% $EtOAc$ в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (рац)-{6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил}метилметансульфоната.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли (рац)-трет-бутил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 экв.), Et_3N (2,0 экв.) и CH_2Cl_2 (0,2 М). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,3 экв.), и перемешивали полученную смесь при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Стадия 4. Получение (рац)-трет-бутил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

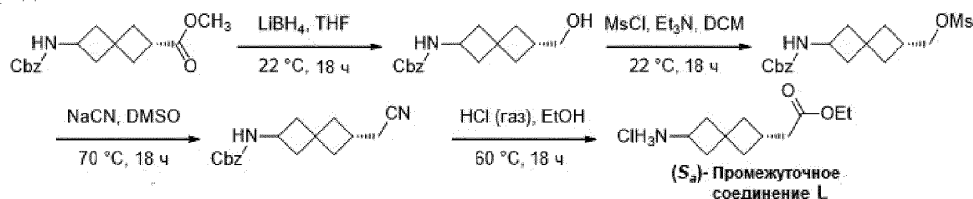
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли (рац)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил}метилметансульфонат (1,0 экв.), цианид натрия (2,5 экв.) и DMSO (0,2 М). Реакционную суспензию нагревали при 70°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали $EtOAc$ (3×). Затем, объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% $EtOAc$ в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение (рац)-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли (рац)-трет-бутил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 экв.) и CH_2Cl_2 (0,2 М). Затем, к реакционной смеси по каплям добавляли HCl (15 экв., 4,0 М в 1,4-диоксане), и перемешивали реакционную

смесь при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение (S_a)-L. Получение (S_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида



Стадия 1. Получение (S_a)-бензил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (S_a)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв., промежуточное соединение F, стадия 2) и THF (0,25 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли боргидрид лития (7,0 экв., 2,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно гасили добавлением 1 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Получение (S_a)-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфоната.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (S_a)-бензил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 экв.), Et₃N (2,0 экв.) и CH₂Cl₂ (0,2 М). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,3 экв.), и перемешивали полученную смесь при 22°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

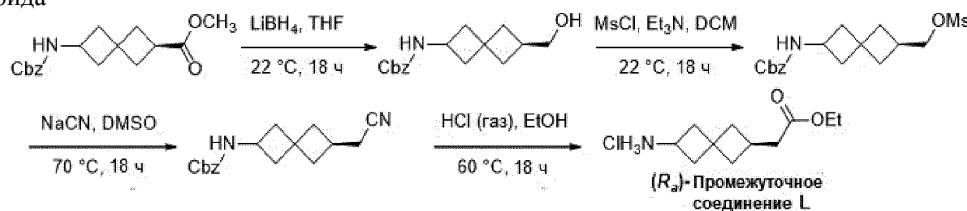
Стадия 3. Получение (S_a)-бензил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (S_a)-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфонат (1,0 экв.), цианид натрия (2,5 экв.) и DMSO (0,2 М). Реакционную суспензию нагревали при 70°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем, объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 93% после 3 стадий).

Стадия 4. Получение (S_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида.

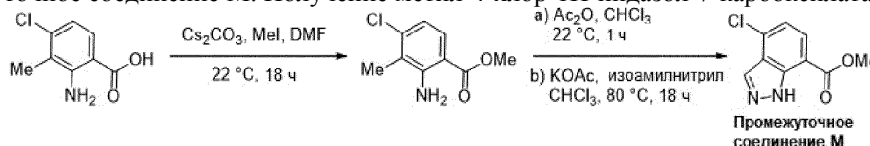
В толстостенную реакционную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой из тефлона, добавляли (S_a)-бензил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 экв.) и этанол (0,2 М). Реакционную смесь барботировали энергичным потоком газообразного HCl в течение 5 мин. Затем, реакционную колбу тщательно герметизировали и нагревали при 60°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, смесь охлаждали до к.т., осторожно дегазировали, и удаляли летучие вещества в условиях вакуума. Полученный в результате неочищенный продукт тщательно растирали с метил-трет-бутиловым эфиром, а затем подвергали вакуумному фильтрованию. Затем, полученное в результате твердое вещество промывали холодным метил-трет-бутиловым эфиром и сушили до постоянной массы с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение (R_a)-L. Получение (R_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение (S_a)-L, заменяя (S_a)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на первой стадии (S_a)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилатом.

Промежуточное соединение M. Получение метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата



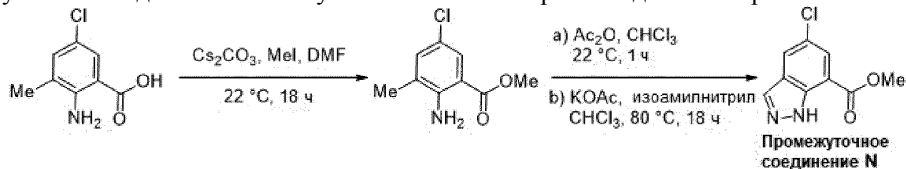
Стадия 1. Получение метил-2-амино-4-хлор-3-метилбензоата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ объединяли 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту (1 экв., Enamine, CAS# 9896868-4) и карбонат цезия (1,5 экв.) в DMF (0,43 M). К полученной реакционной суспензии добавляли йодметан (1,2 экв.), и перемешивали смесь при 22°C в течение 18 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с соевым раствором и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем сушили в условиях вакуума. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата.

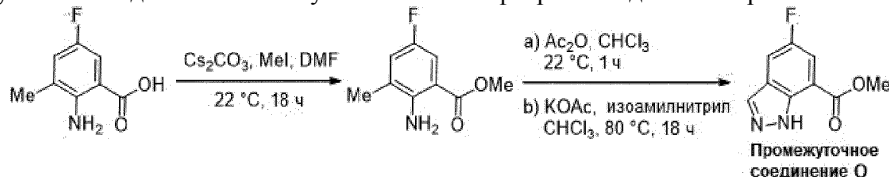
В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ объединяли метил-2-амино-4-хлор-3-метилбензоат (1 экв.) и уксусный ангидрид (1,2 экв.) в хлороформе (0,17 M). Затем, полученный раствор перемешивали при 22°C в течение 1 ч. После этого, в реакционную колбу одной порцией быстро добавляли ацетат калия (0,3 экв.) и изоамилнитрил (2,2 экв.). Подсоединяли обратный холодильник, и нагревали желтую реакционную суспензию с обратным холодильником в течение 18 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, реакционную смесь охлаждали до 22°C и вливали в делительную воронку с водой. Водный слой разделяли, а затем экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный остаток растирали с эфиром и подвергали вакуумному фильтрованию. Затем, полученное в результате твердое вещество промывали холодным эфиром и сушили до постоянной массы с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение N. Получение метил-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата



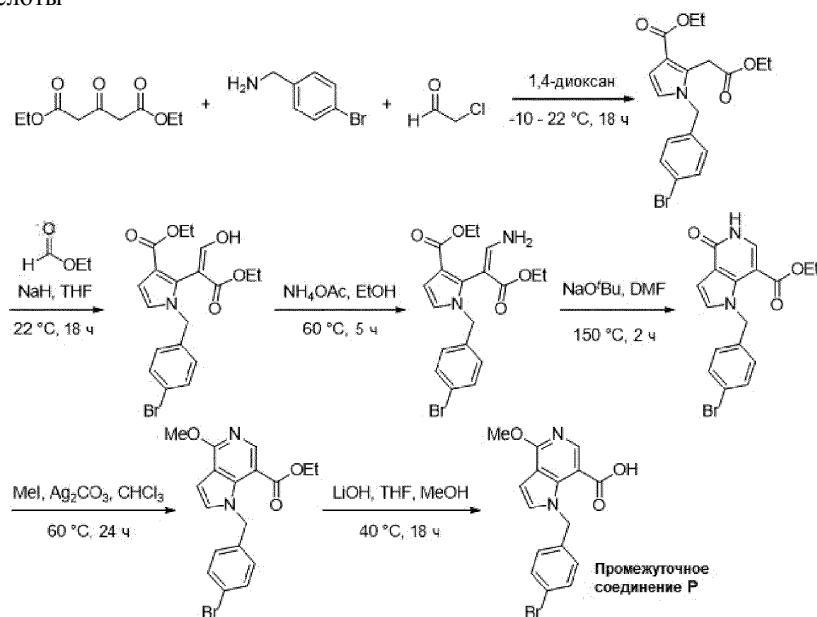
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение M, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту 2-амино-5-хлор-3-метилбензойной кислотой (1 экв., Enamine, CAS# 20776-67-4) на стадии 1.

Промежуточное соединение O. Получение метил-5-фтор-1H-индазол-7-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение M, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту 2-амино-5-фтор-3-метилбензойной кислотой (1 экв., Enamine, EN300-59603) на стадии 1.

Промежуточное соединение Р. Получение 1-(4-бромбензил)-4-метокси-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение этил-1-(4-бромбензил)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 4-бромбензиламин (5,0 экв.) и 1,4-диоксан (2,5 М). Затем, к смеси при $-10^\circ C$ по каплям добавляли раствор диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 М), и оставляли полученную реакционную смесь медленно нагреваться до $0^\circ C$ в течение 30 мин. Затем, в течение 1,5 ч по каплям добавляли хлорацетальдегид (1,7 экв., 45% масс/масс, в воде) со скоростью, при которой внутренняя температура реакционной смеси поддерживалась ниже $15^\circ C$. Затем, охлаждающую баню удаляли, и перемешивали реакционную суспензию при $22^\circ C$ в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Затем, летучие вещества упаривали в условиях вакуума, и распределяли полученный остаток между EtOAc и 2 М водным раствором HCl. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne TSCO Rf (элюирование градиентом 0%30% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение этил-(Z)-1-(4-бромбензил)-2-(3-этокси-1-гидрокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли этил-1-(4-бромбензил)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (1,0 экв.) и THF (0,15 М). К этой реакционной смеси в течение 15 мин тремя порциями добавляли гидрид натрия (4,0 экв., 60% дисперсия в масле). Реакционную суспензию перемешивали дополнительно в течение 20 мин, после чего добавляли этилформиат (2,0 экв.). Спустя 2 ч, дополнительно добавляли этилформиат (2,0 экв.), и перемешивали реакционную смесь при $22^\circ C$ в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно гасили при $0^\circ C$ добавлением минимального количества этанола. Летучие вещества упаривали, и распределяли полученный остаток между EtOAc и нас. водным раствором NH_4Cl . Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. Получение этил-(Z)-2-(1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1-(4-бромбензил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли этил-(Z)-1-(4-бромбензил)-2-(3-этокси-1-гидрокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (1,0 экв.), ацетат аммония (4,75 экв.) и этанол (0,2 М). Реакционную смесь нагревали при $60^\circ C$ в течение 5 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, летучие вещества упаривали в условиях вакуума, и распределяли полученный остаток между EtOAc и водой. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Затем, объединенные органические слои промыва-

ли соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4. Получение этил-1-(4-бромбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли этил-(Z)-2-(1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1-(4-бромбензил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (1,0 экв.), трет-бутоксид натрия (0,5 экв.) и DMF (0,25 М). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. Методом LCMS анализа обнаруживали успешное формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с 1 М водным раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

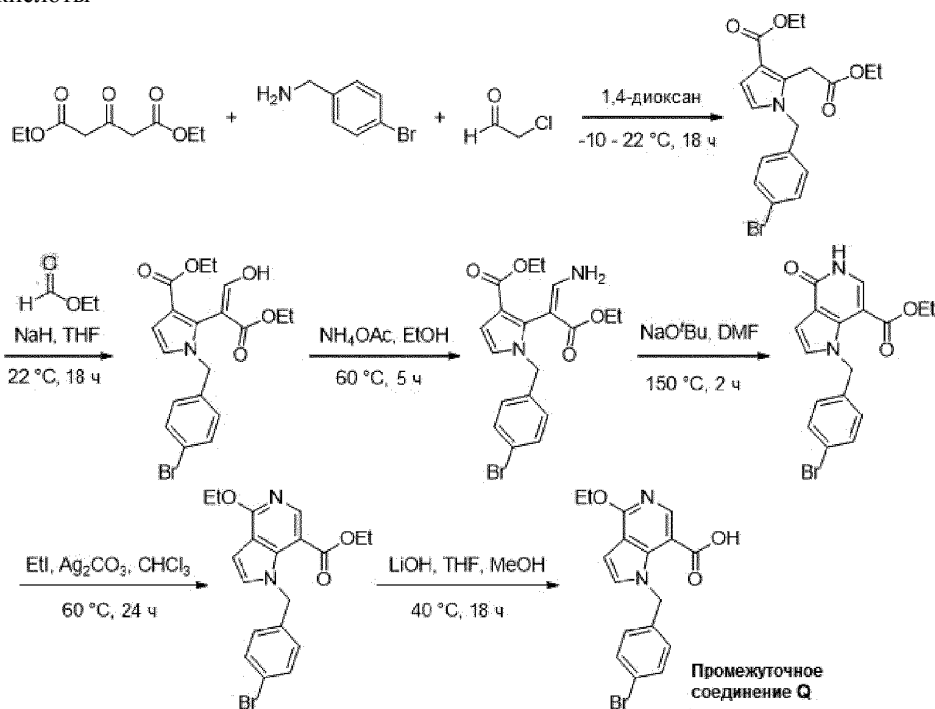
Стадия 5. Получение этил-1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли этил-1-(4-бромбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксилат (1,0 экв.), карбонат серебра (2,0 экв.) и хлороформ (0,1 М). В течение 5 мин по каплям добавляли йодметан (2,0 экв.), и нагревали реакционную суспензию при 60°C в течение 18 ч. В этот момент времени дополнительно добавляли йодметан (2,0 экв.), и дополнительно нагревали реакционную суспензию при 60°C в течение 6 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, полученную реакционную суспензию охлаждали до 22°C и фильтровали через слой Celite. Нерастворимые вещества промывали CH_2Cl_2 , и концентрировали полученный в результате фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6. Получение 1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты.

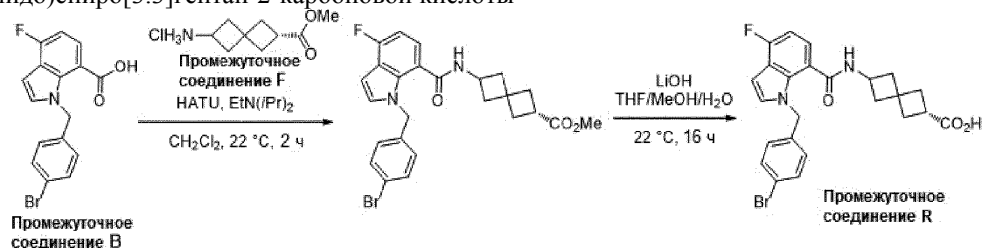
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли этил-1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксилат (1,0 экв.), THF (0,09 М) и метанол (0,17 М). Затем, к смеси добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (3,0 экв.), и нагревали полученную смесь при 40°C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до к.т., осторожно нейтрализовали добавлением 1 М водного раствора HCl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение Q. Получение 1-(4-бромбензил)-4-этокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты



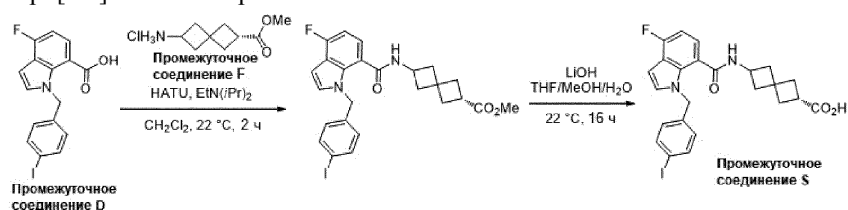
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение Р, заменяя йодметан йодэтаном на стадии 5.

Промежуточное соединение R. Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение С, но заменяя (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (S_a)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлоридом (промежуточное соединение F).

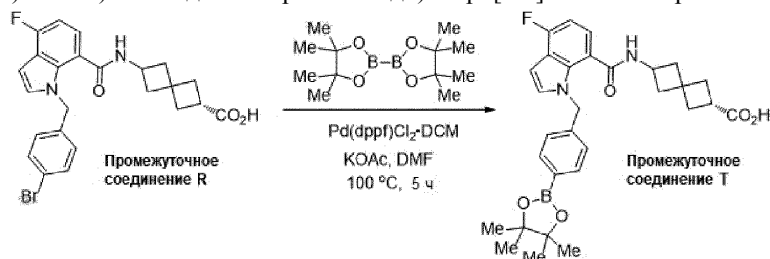
Промежуточное соединение S. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(4-йодбензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но заменяя промежуточное соединение В.

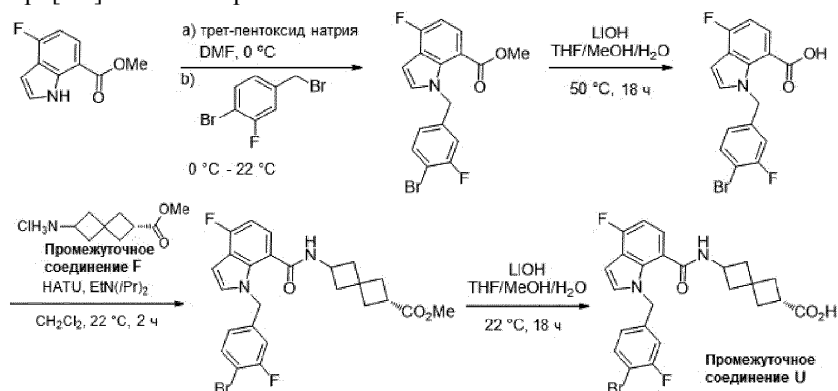
Промежуточным соединением D.

Промежуточное соединение T. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



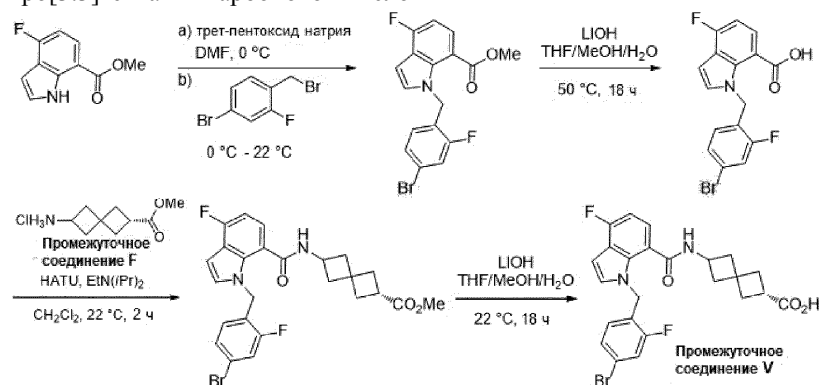
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение С промежуточным соединением R.

Промежуточное соединение U. Получение (S_a)-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



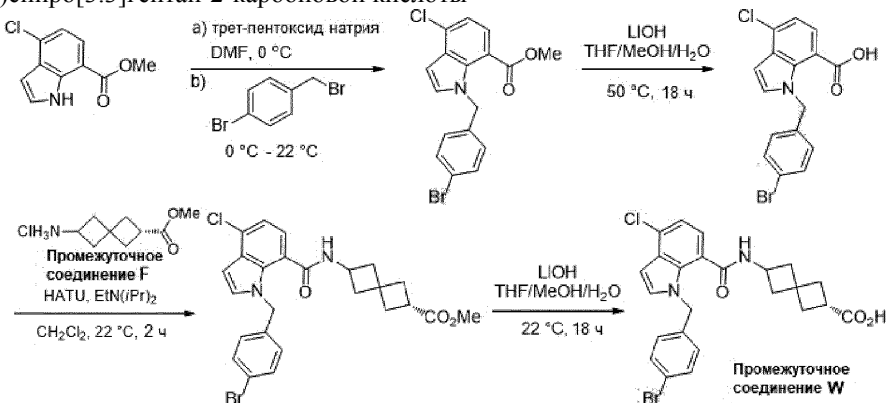
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но используя 4-бром-3-фторбензилбромид (Combi-Blocks, CAS# 127425-73-4) вместо 4-бромбензилбромида, использованного для синтеза промежуточного соединения В.

Промежуточное соединение V. Получение (S_a)-6-(1-(4-бром-2-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



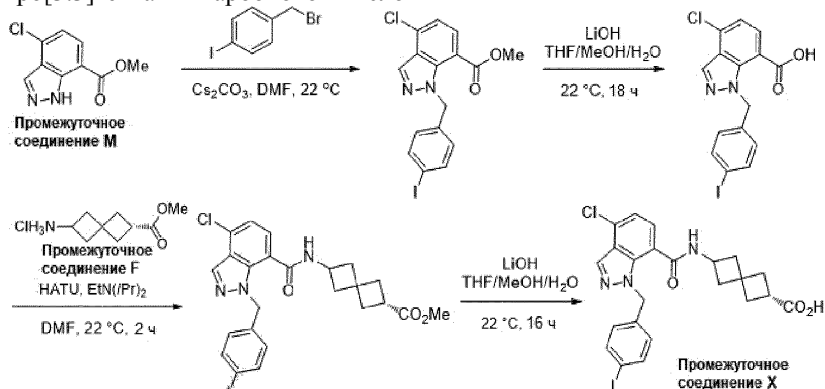
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но используя 4-бром-2-фторбензилбромид (Combi-Blocks, CAS# 76283-09-5) вместо 4-бромбензилбромида, использованного для синтеза промежуточного соединения B.

Промежуточное соединение W. Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но используя метил-4-хлор-1H-индол-7-карбоксилат (Enamine, CAS# 1427413-45-3) вместо метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксилата, использованного для синтеза промежуточного соединения B.

Промежуточное соединение X. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение метил-4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали промежуточное соединение M (1,0 экв.) и карбонат цезия (3 экв.) в DMF (0,53 M). Полученную суспензию охлаждали до 0 °C, а затем в течение 5 мин порциями добавляли 1-(бромметил)-4-йодбензол (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22 °C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой Celite. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде красного масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2. Получение 4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты.

В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об/об.) растворе (0,15 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 18 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в трет-бутилметилом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

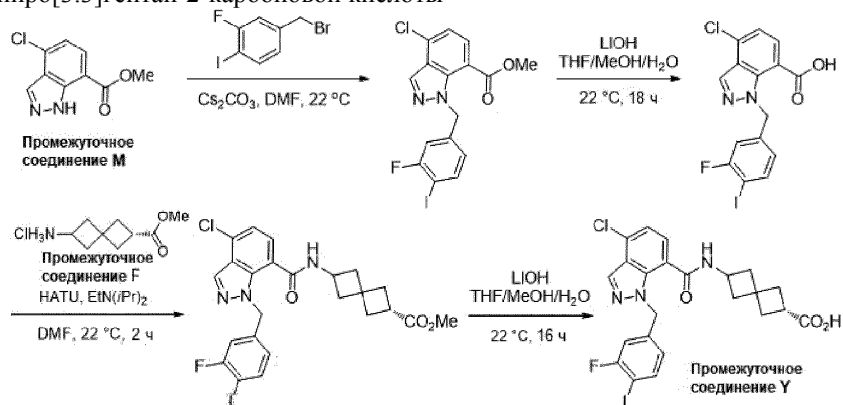
Стадия 3. Получение (S_a)-метил-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоновую кислоту (1 экв.), промежуточное соединение F (1,2 экв.) и NATU (1,5 экв.) в DMF (0,18 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 экв.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли третбутилметилом эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

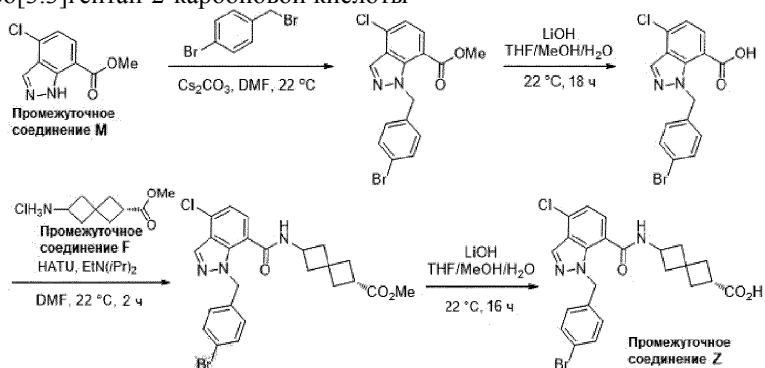
В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (S_a)-метил-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бежевого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в третбутилметилом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

Промежуточное соединение Y. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



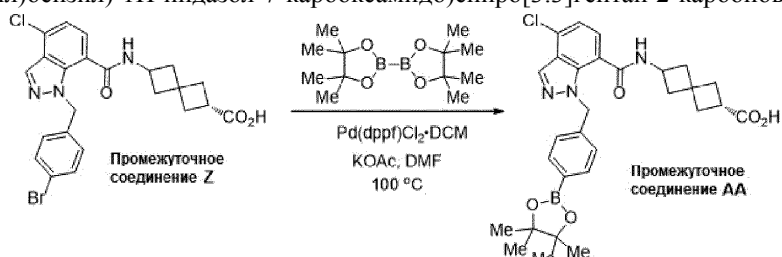
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом (Astatech, CAS# 1022931-83-4) на стадии 1.

Промежуточное соединение Z. Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



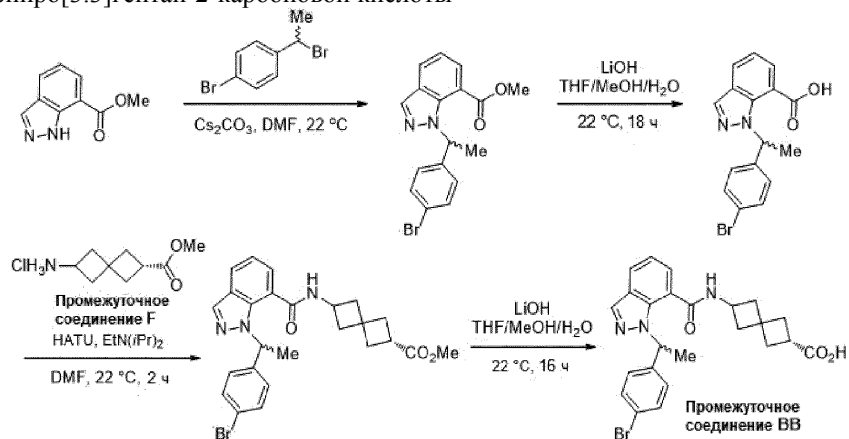
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на стадии 1.

Промежуточное соединение AA. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



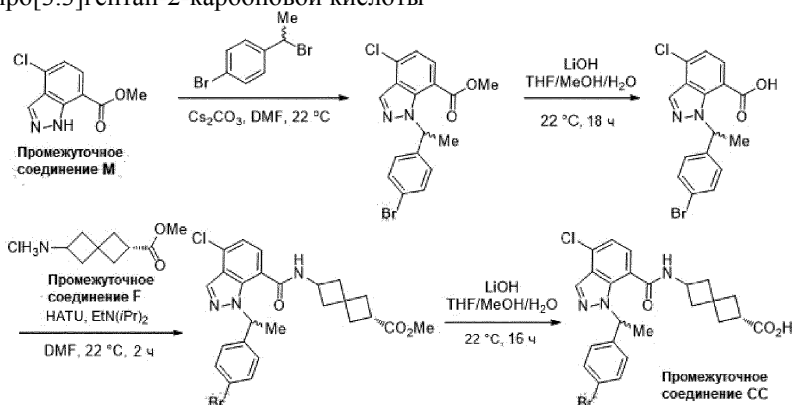
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение C промежуточным соединением Z.

Промежуточное соединение BB. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



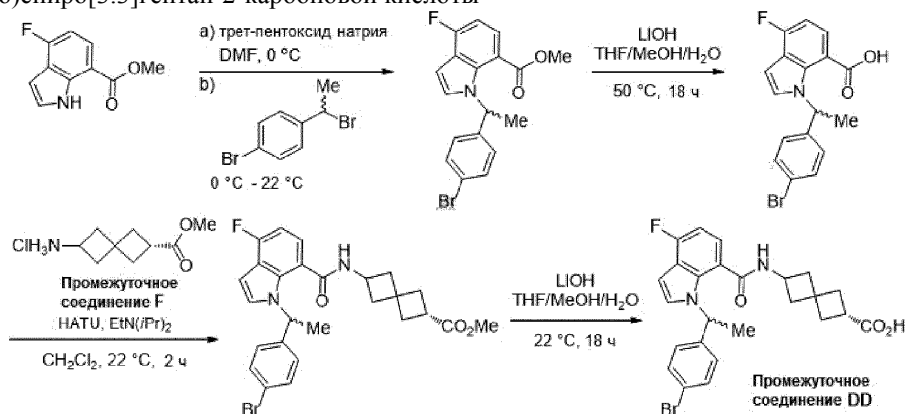
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) и промежуточное соединение M метил-1H-индазол-7-карбоксамидом (Combi-Blocks, CAS# 755752-82-0) на стадии 1.

Промежуточное соединение СС. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



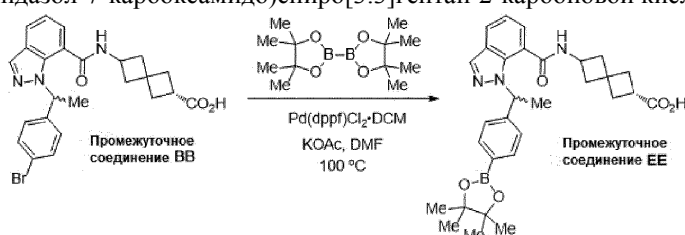
Указанное в заголовке соединения получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) на стадии 1.

Промежуточное соединение DD. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



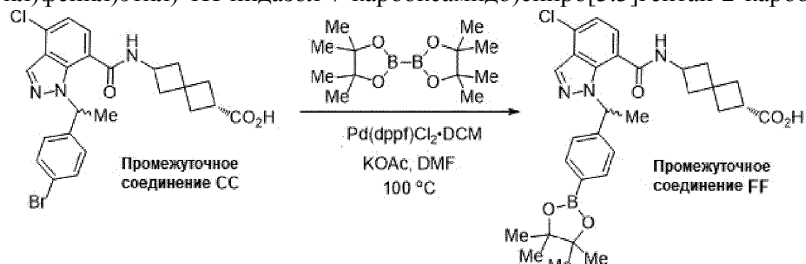
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но используя 1-бром-4-(1-бромэтил)бензол (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) вместо 4-бромбензилбромида, использованного для синтеза промежуточного соединения V.

Промежуточное соединение EE. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединения получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение С промежуточным соединением ВВ.

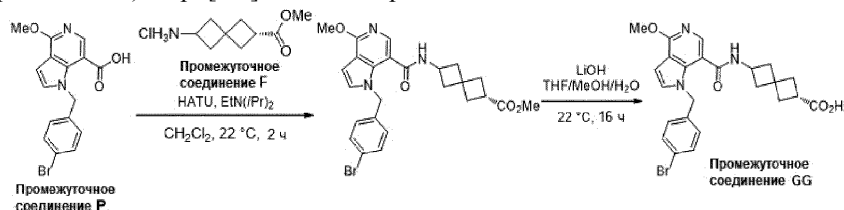
Промежуточное соединение FF. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединения получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение С промежуточным соединением СС.

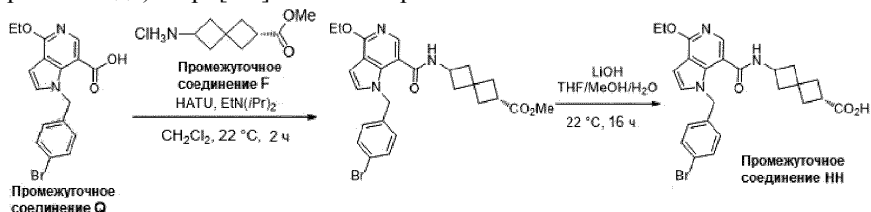
Промежуточное соединение GG. Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-

с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



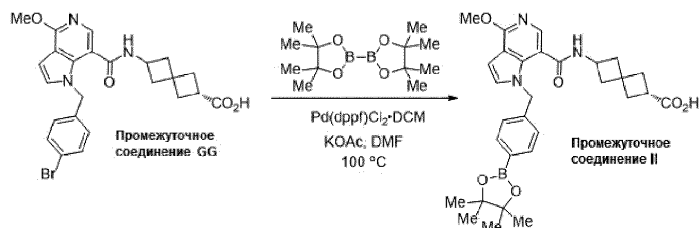
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но заменяя промежуточное соединение В промежуточным соединением Р.

Промежуточное соединение НН. Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-этокси-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



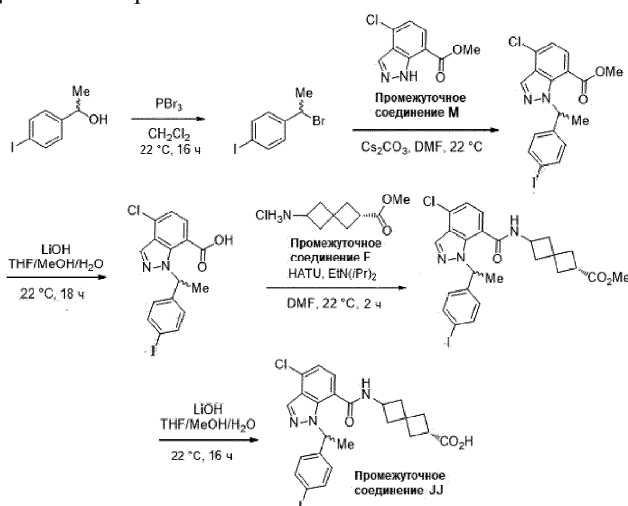
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение R, но заменяя промежуточное соединение В промежуточным соединением Q.

Промежуточное соединение II. Получение (S_a)-6-(4-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)бензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



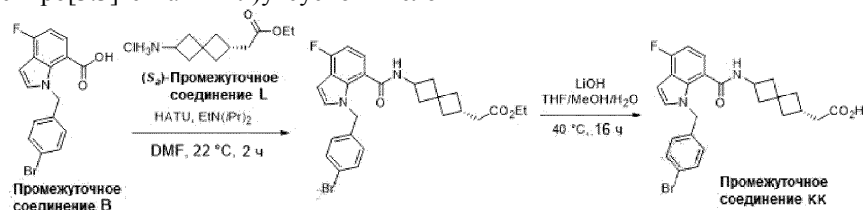
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение С промежуточным соединением GG.

Промежуточное соединение JJ. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-йодфенил)этил)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



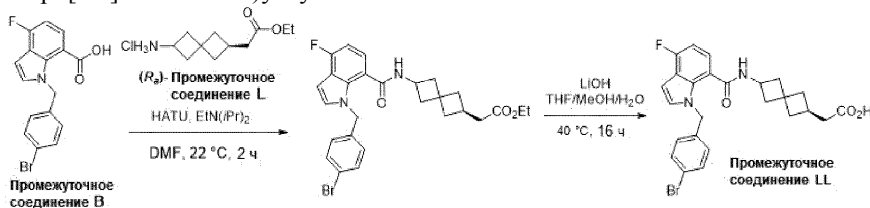
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-(1-бромэтил)-4-йодбензолом на стадии 1. Собственно 1-(1-бромэтил)-4-йодбензол получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение G, но заменяя (6-фторнафталин-2-ил)метанол 1-(4-йодфенил)этан-1-олом (Enamine, CAS# 53207-29-7) на стадии 2.

Промежуточное соединение КК. Получение (S_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



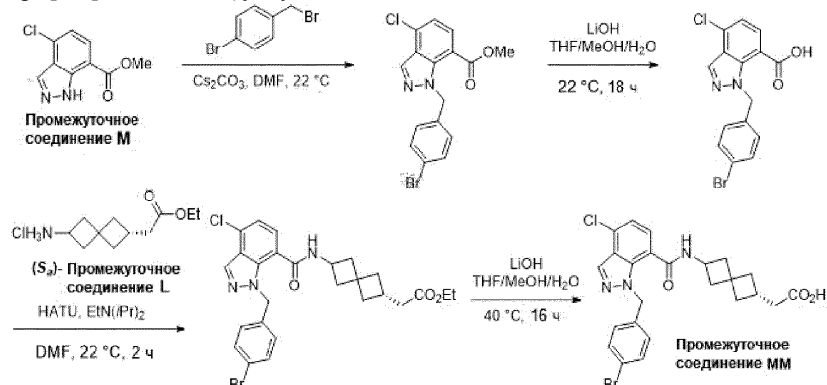
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение С, но заменяя (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (S_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлоридом (промежуточное соединение (S_a)-L).

Промежуточное соединение LL. Получение (R_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



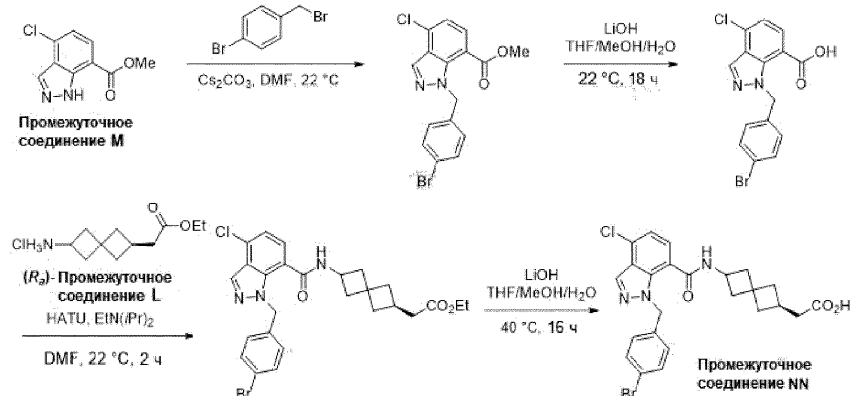
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение С, но заменяя (рац)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (R_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлоридом (промежуточное соединение (R_a)-L).

Промежуточное соединение MM. Получение (S_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



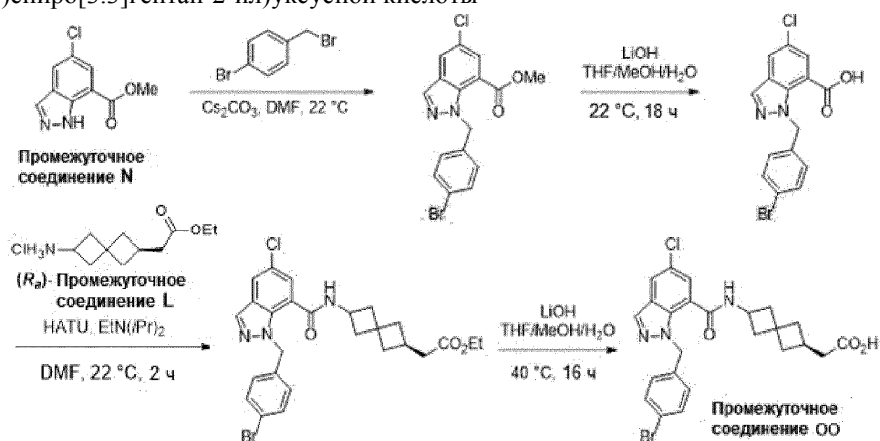
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (S_a)-L на стадии 3.

Промежуточное соединение NN. Получение (R_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



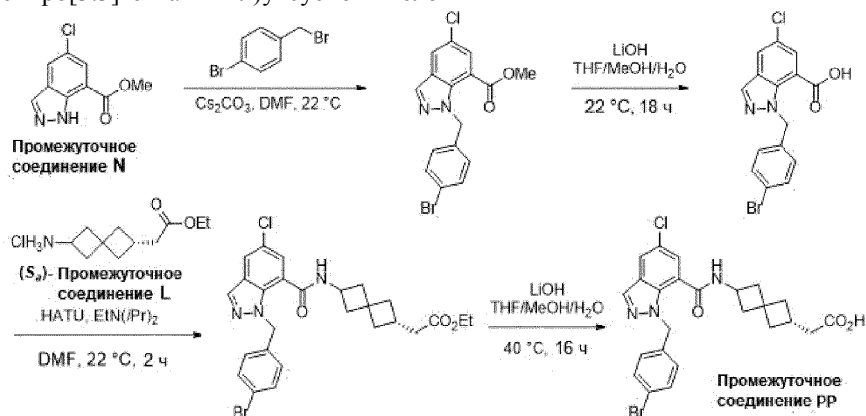
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (R_a)-L на стадии 3.

Промежуточное соединение ОО. Получение (R_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



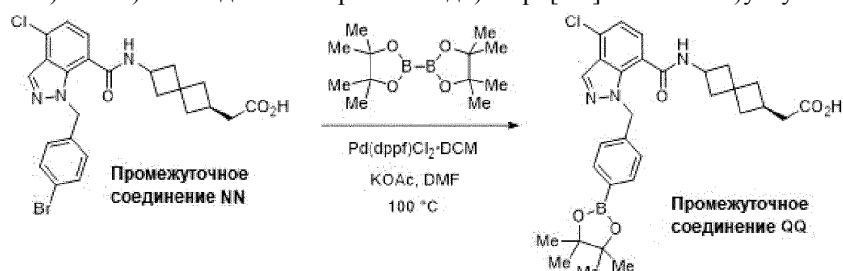
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (R_a)-L на стадии 3.

Промежуточное соединение PP. Получение (S_a)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



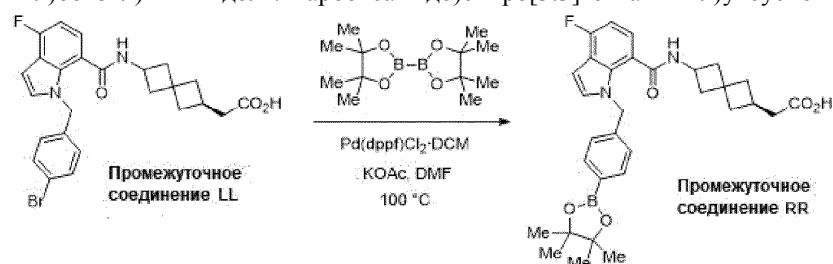
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (S_a)-L на стадии 3.

Промежуточное соединение QQ. Получение (R_a)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



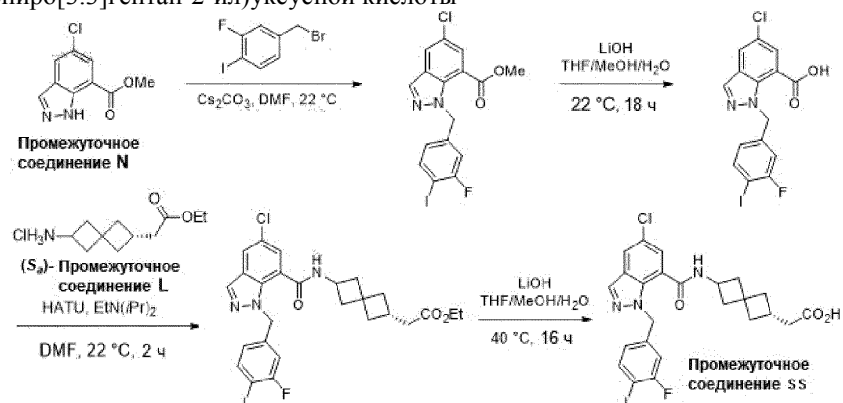
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение C промежуточным соединением NN.

Промежуточное соединение RR. Получение (R_a)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



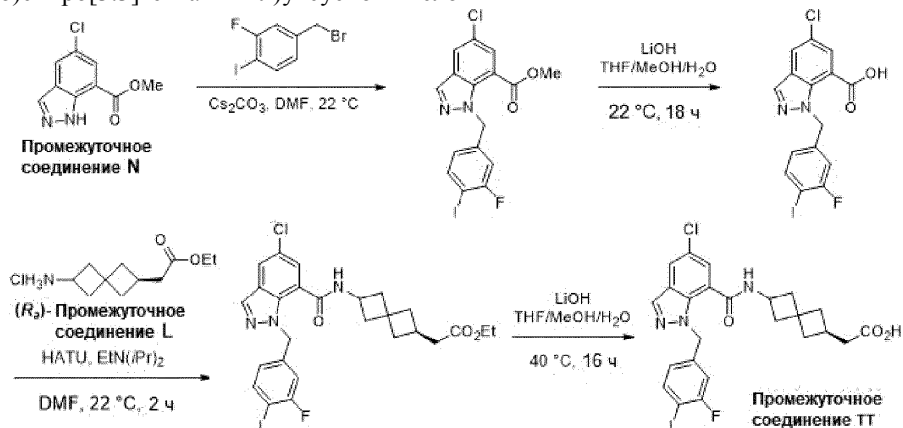
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение E, но заменяя промежуточное соединение C промежуточным соединением LL.

Промежуточное соединение SS. Получение (R_a)-2-(6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



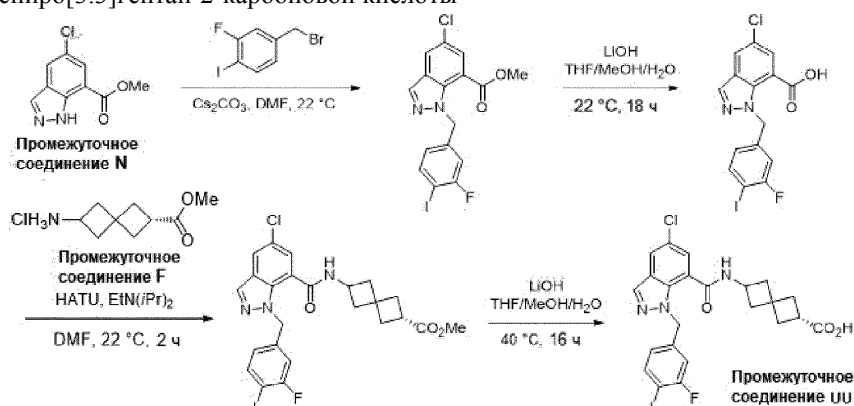
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (S_a) на стадии 3.

Промежуточное соединение TT. Получение (R_a)-2-(6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



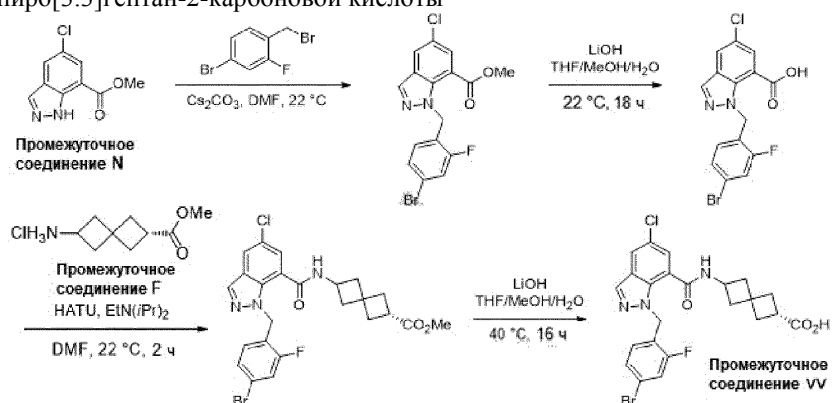
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F промежуточным соединением (R_a)-L на стадии 3.

Промежуточное соединение UU. Получение (S_a)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



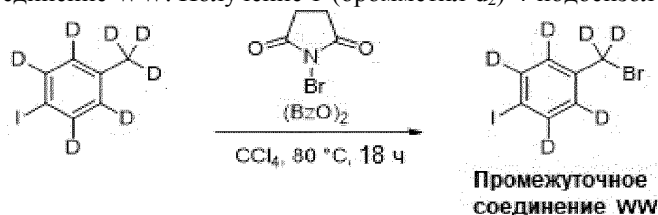
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на стадии 1.

Промежуточное соединение VV. Получение (S_a)-6-(1-(4-бром-2-фторбензил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



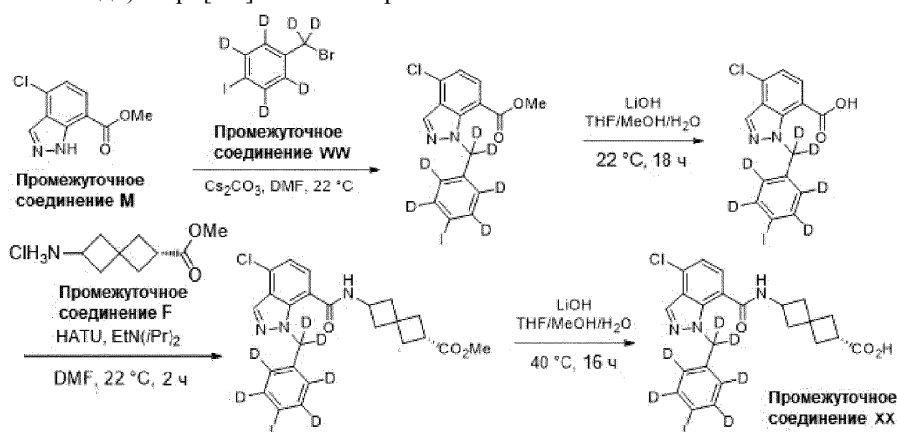
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид 4-бром-2-фторбензилбромидом на стадии 1.

Промежуточное соединение WW. Получение 1-(бромметил-d₂)-4-йодбензол-2,3,5,6-d₄



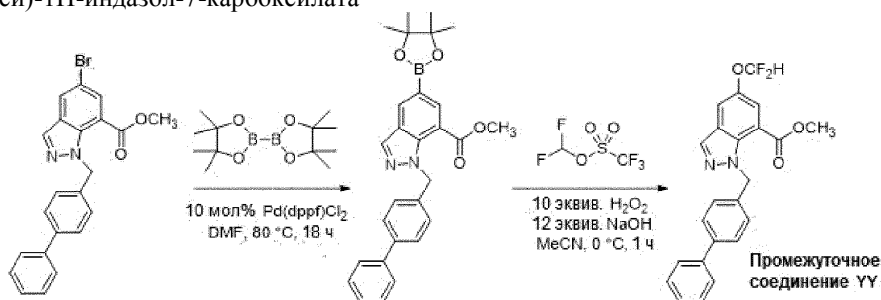
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли 4-йодтолуол-d₇ (1 экв., CDN Isotopes, CAS# 1039678), N-бромсукцинимид (1,2 экв., Sigma-Aldrich, CAS# 128-08-5) и бензоилпероксид (0,5 экв., Sigma-Aldrich, CAS# 94-360) в тетрагалиде углерода (0,02 M). Полученный раствор оставляли перемешиваться при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение XX. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-((4-йодфенил-2,3,5,6d₄)метил-d₂)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид промежуточным соединением WW на стадии 1.

Промежуточное соединение YY. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилата.

Указанное соединение получали аналогичным образом, как и на стадии 1 получения промежуточного соединения А, но используя коммерчески доступные метил-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилат и 4-(бромметил)-1,1'-бифенил. Целевой продукт получали в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10% 70% EtOAc в гексанах).

Стадия 2. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

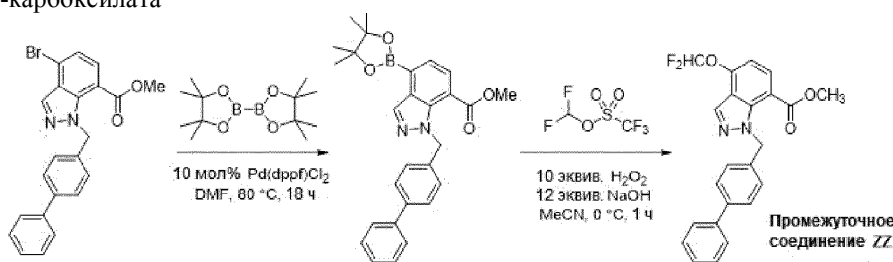
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилат (1,0 экв.), катализатор PdCl₂(dppf) (0,1 экв.), ацетат калия (3,0 экв.), бис-(пинаколато)дифторбор (1,5 экв.) и DMF (0,2 М). Полученную смесь дегазировали равномерным потоком N₂ в течение 15 мин, а затем нагревали до 80 °C в течение 18 ч в течение ночи. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 86%).

Стадия 3. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксилата.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1,0 экв.), MeCN (0,2 М) и пероксид водорода (30% в воде, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего методом LCMS-анализа обнаруживали формирование фенольного продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления MeCN, водную смесь вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли 2:1 смесью MeCN:вода (0,3 М), добавляли твердый гидроксид калия (12 экв.), и перемешивали смесь до получения раствора. На этом этапе, добавляли дифторметилтрифлат (3,0 экв., CAS# 1885-46-7), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Методом LCMS-анализа смеси обнаруживали формирование продукта, но все еще остающийся фенол. Смесь гасили добавлением воды (2 объема) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой, экстрагировали CH₂Cl₂ (3×) и наносили на колонку с силикагелем. Пу-

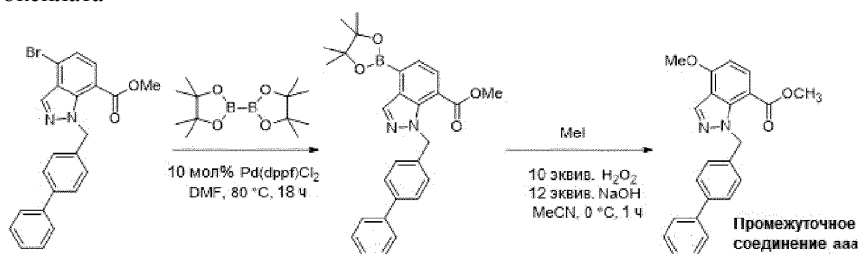
тем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-50% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт в виде бесцветного масла (выход 10%).

Промежуточное соединение ZZ. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксилата



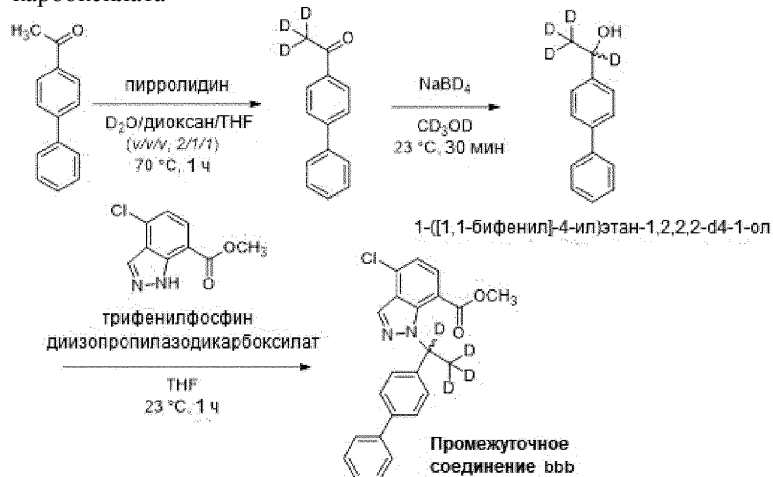
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение YY, но заменяя метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилат метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-1H-индазол-7-карбоксилатом, который получали аналогичным образом, как и на стадии 1 получения промежуточного соединения X, используя коммерчески доступные метил-4-бром-1H-индазол-7-карбоксилат и 4-(бромметил)-1,1'-бифенил.

Промежуточное соединение aaa. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение ZZ, но заменяя дифторметилтрифлат метилиодидом на стадии 2.

Промежуточное соединение bbb. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d4-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1. Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-она-2,2,2-d3.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-(4-фенилфенил)этанон (1,0 экв.), пирролидин (0,1 экв.) и D₂O (D, 99,96%, Cambridge Isotope Laboratories)/THF/диоксан (0,3 М, об./об./об.=2/1/1). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 96%).

Стадия 2. Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d4-1-ола.

В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 2,2,2-тридейтеро-1-(4-фенилфенил)этанон (1,0 экв.) и CD₃OD (0,5 М).

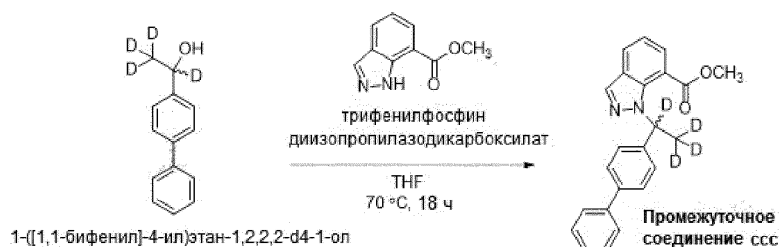
Порциями добавляли NaBD₄ (1,5 экв.). Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Tele-

dune ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 98%).

Стадия 3. Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата.

В реакционный сосуд, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d₄-1-ол (1,5 экв.), метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилат (1,0 экв.), трифенилфосфин (1,3 экв.) и THF (0,3 M). Смесь охлаждали на бане со льдом, по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,2 экв.), и перемешивали в течение 10 мин до растворения реагентов. После этого, охлаждающую баню удаляли, и перемешивали смесь дополнительно в течение 1 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-80% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт (выход 68%).

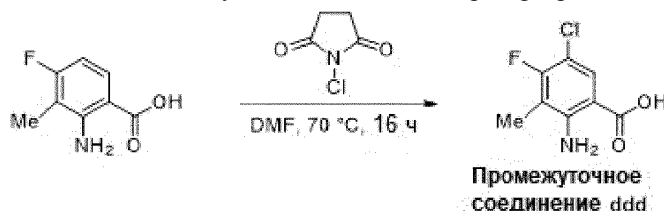
Промежуточное соединение ссс. Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1. Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксилата.

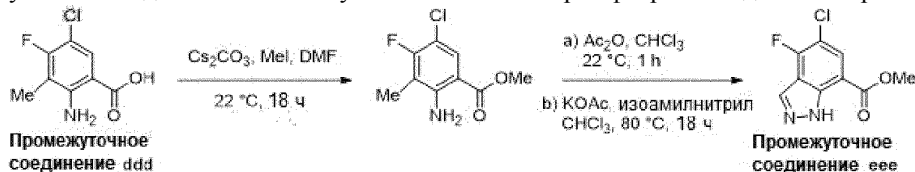
В реакционный сосуд, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d₄-1-ол (1,5 экв.), метил-1H-индазол-7-карбоксилат (1,0 экв.), трифенилфосфин (1,3 экв.) и THF (0,3 M). Смесь охлаждали на бане со льдом, по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,2 экв.), и перемешивали в течение 10 мин до растворения реагентов. После этого, охлаждающую баню удаляли, и нагревали смесь при 70 °C в течение 18 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-60% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт (выход 28%).

Промежуточное соединение ddd. Получение 2-амино-5-хлор-4-фтор-3-метилбензойной кислоты



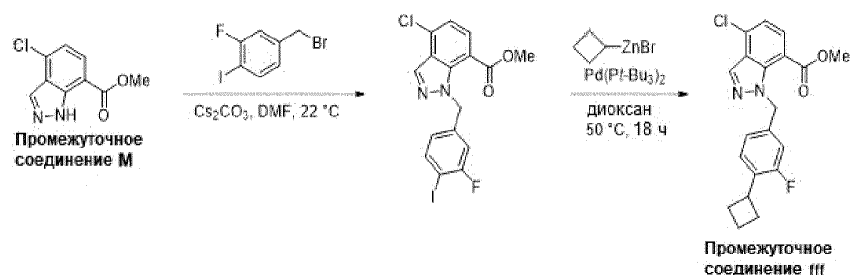
К раствору 2-амино-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (1 экв., Enamine, CAS# 129833-28-9) в DMF (0,12 M) при 22 °C добавляли N-хлорсукцинимид (1 экв., Sigma-Aldrich, CAS# 128-09-6). Полученный раствор перемешивали и нагревали до 70 °C в течение 16 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (выход 58%).

Промежуточное соединение eee. Получение метил-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение M, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту промежуточным соединением ddd на стадии 1.

Промежуточное соединение fff. Получение метил-4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата



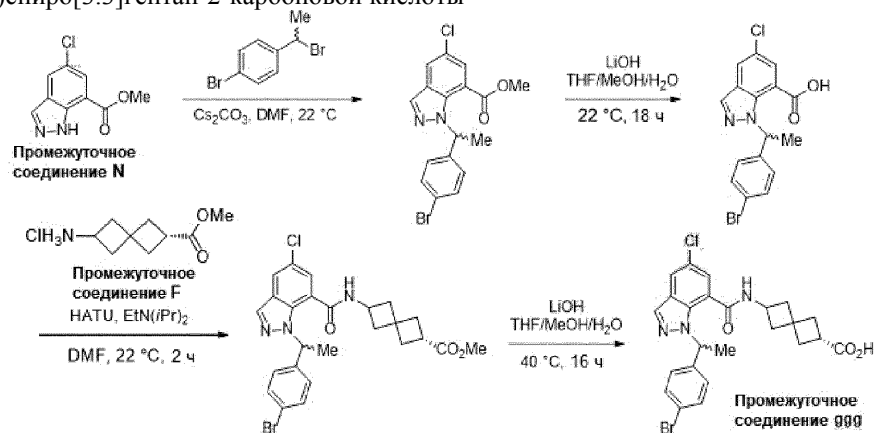
Стадия 1. Получение метил-4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

Получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение Y на стадии 1.

Стадия 2. Получение метил-4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индол-7-карбоксилата.

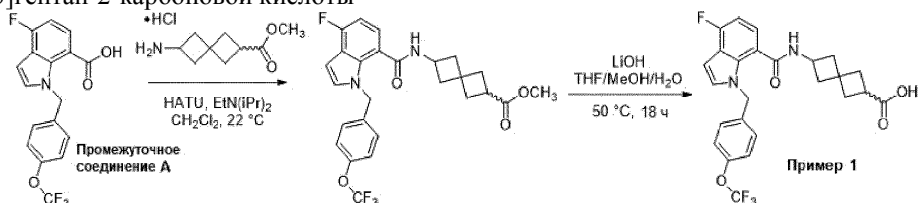
В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.) и бис-(третер-бутилфосфин)палладий(0) (0,1 экв., Apollo Scientific, CAS# 53199-31-8) в диоксане (0,06 М). Полученную суспензию приповерхностно барботировали азотом в течение 10 мин, а затем добавляли циклобутилцинка бромид (1,5 экв., 0,5 М в THF, Rieke Metals, CAS# 1019205-65-2). Колбу герметизировали, и перемешивали в течение ночи при 50 °С. Методом LCMS-анализа обнаруживали большое количество оставшегося исходного вещества. Добавляли дополнительное количество катализатора, приповерхностно барботировали N₂, добавляли 2,5 экв. цинката, перемешивали в течение ночи при 50 °С. Методом LCMS-анализа обнаруживали хорошее формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1н. HCl. Органический слой промывали 1н. NaOH, соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение ggg. Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение X, но заменяя промежуточное соединение M промежуточным соединением N и 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) на стадии 1.

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



Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

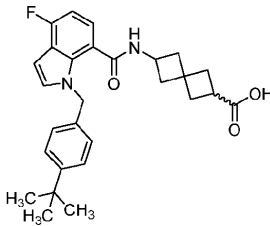
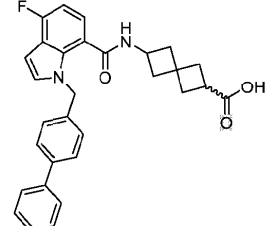
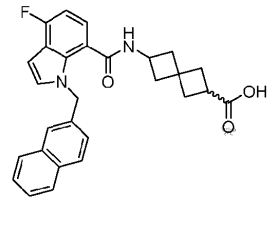
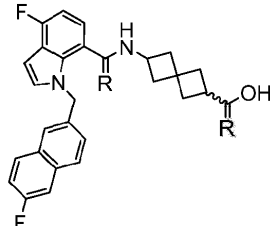
Во флакон с образцом укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли промежуточное соединение A (1,0 экв.), HATU (1,2 экв.), (рац)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорид (1,1 экв., Enamine, CAS# 180824967-3) и дихлорметан (0,25 М). Суспензию перемешивали при 22 °С в течение 10 мин, затем обрабатывали основанием Хунига (3,0 экв.) и перемешивали при 22 °С в течение 2 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование

исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl , вливали в разделительный картридж с привитой Cl -модифицированной фазой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne TSCO Rf, элюируя градиентом 5%-75% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 77%). LCMS (ESI+): 505 ($\text{M}+1$)⁺.

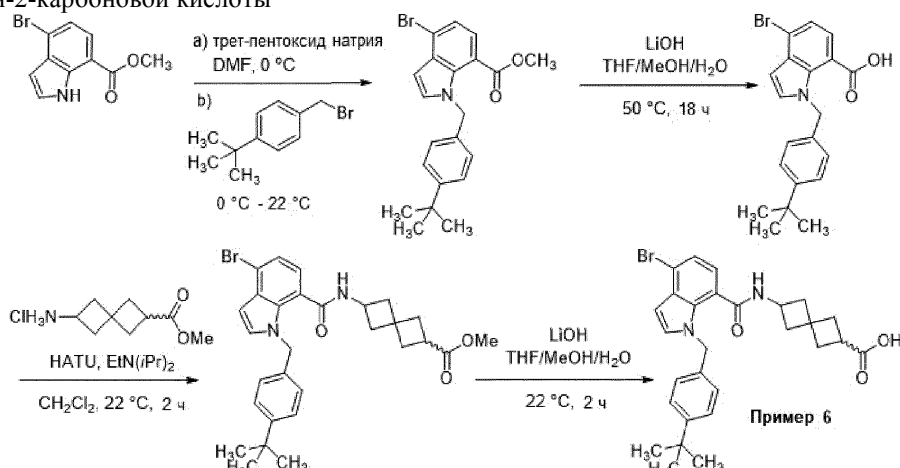
Стадия 2. Получение (рац)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

К раствору метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в MeOH (0,4 M) и THF (0,4 M) добавляли 1,0 M водный раствор LiOH (2,5 экв.). Раствор нагревали до 50°C на термоблоке в течение 18 ч в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой Cl -модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием $\text{C}18$ картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 71%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 12,01 (ушир. с, 1H), 8,43 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J=8,0, 5,5$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,83 (дд, $J=10,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,14 - 4,08 (м, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,25 - 2,07 (м, 6H), 1,98 - 1,66 (м, 2H). LCMS (ESI+): 491 ($\text{M}+1$)⁺.

Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 1, заменяя 4-трифторметоксибензилбромид серией коммерчески доступных бензилбромидов при получении промежуточного соединения А. Пример 5 получали аналогичным образом, как и пример 1, заменяя 4-трифторметоксибензилбромид промежуточным соединением G.

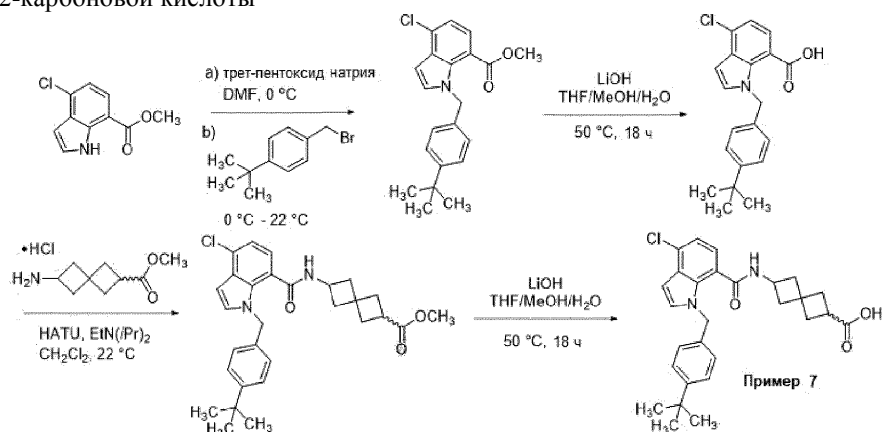
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 2	 <p data-bbox="462 582 1053 649"><i>(rac)</i>-6-(1-(4-(<i>tert</i>-бутил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	462,56	463 (M+1) ⁻
Пример 3	 <p data-bbox="462 940 1053 1008"><i>(rac)</i>-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	482,56	483 (M+1) ⁻
Пример 4	 <p data-bbox="462 1276 1053 1344"><i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	456,52	457 (M+1) ⁻
Пример 5	 <p data-bbox="462 1624 1053 1691"><i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	474,51	475 (M+1) ⁻

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



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и промежуточные соединения В и С, стадии 1-3, заменяя метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидометил-4-бром-1H-индол-7-карбоксамидом (Ark Pharm, CAS# 1224724-39-3) на стадии 1 получения промежуточного соединения В. LCMS (ESI+): 523/525 (M+1)⁺.

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



Стадия 1. Получение метил-1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксилата.

Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-4-хлор-1H-индол-7-карбоксилат (1,0 экв., Enamine, CAS# 142741345-3), трет-пентоксид натрия (1,5 экв.) и DMF (0,4 M). Раствор охлаждали до 0 °C на бане со льдом, обрабатывали 4-трет-бутилбензилбромидом (1,2 экв., Aldrich, CAS# 18880-00-7), и оставляли смесь нагреваться до 22 °C в течение 18 ч в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением прозрачного масла (выход 29%). LCMS (ESI+): 355 (M+1)⁺.

Стадия 2. Получение 1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоновой кислоты.

Раствор метил-1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксилата (1,0 экв.) в смеси THF (0,4 M) и MeOH (0,4 M) обрабатывали 1,0 M водным раствором LiOH (2,5 экв.) и нагревали на алюминиевом термоблоке до 50 °C в течение 18 ч. Полученный раствор охлаждали до 22 °C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 94%).

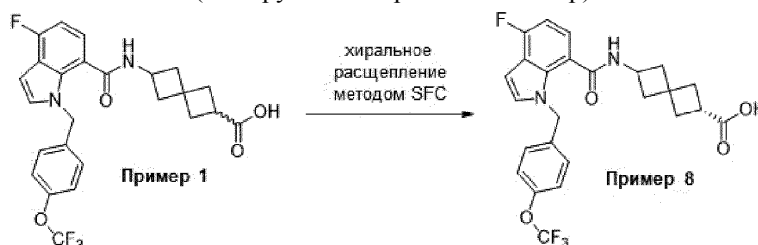
Стадия 3. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В 20-мл флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 экв.), HATU (1,2 экв.) и дихлорметан (0,3 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали (рац)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлоридом (1,1 экв., Eamine, CAS# 1808249-67-3), а затем основанием Хунига (3,0 экв.), и перемешивали при 22°C в течение 2 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl , вливали в разделительный картридж с привитой Cl -модифицированной фазой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества (выход 96%). LCMS (ESI+): 493 (M+1)⁺.

Стадия 4. Получение (рац)-6-(1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

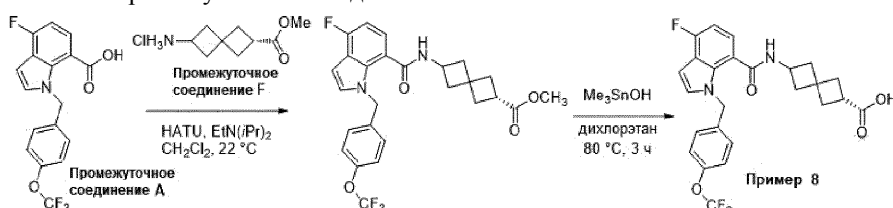
В 20-мл флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли метил-6-(1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-хлор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.), THP (0,4 М) и MeOH (0,4 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 экв.) и нагревали до 50°C в течение 18 ч с использованием алюминиевого термоблока. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток наносили на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 70%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 12,02 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,61 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,16 (каж. пентет, J=8,0 Гц, 1H), 2,92 - 2,84 (м, 1H), 2,29 - 1,94 (м, 6H), 1,82 - 1,71 (м, 2H), 1,19 (с, 9H). LCMS (ESI+): 479 (M+1)⁺.

Пример 8. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (элюируемый вторым энантиомер)



Соединение примера 1 расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac IC (5 мкм, 10×250 мм), элюируя 30% iPrOH со скоростью потока 10 мл/мин в течение 15 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 7,4 мин, и элюируемый вторым энантиомер - 9,9 мин. Элюируемый вторым энантиомер, пример 8, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI+): 491 (M+1)⁺.

Альтернативная методика получения примера 8. (S_a)-6-(4-Фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (элюируемый вторым энантиомер) получали с использованием промежуточного соединения F



Стадия 1. Получение (S_a)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

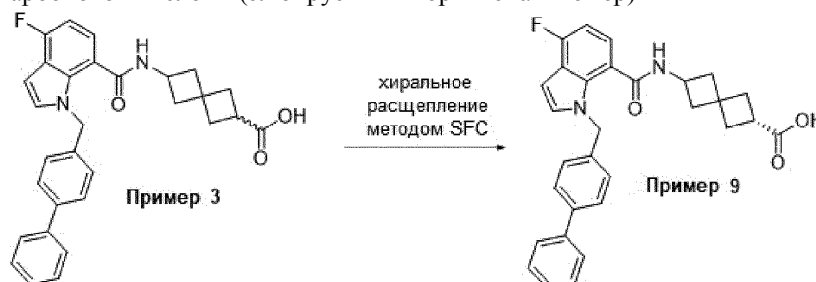
Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли промежуточное соединение А (1,0 экв.), HATU (1,2 экв.), элюируемый первым энантиомер промежуточного

соединения F (1,2 экв.) и дихлорметан (0,25 M). Суспензию перемешивали при 22°C в течение 10 мин, обрабатывали основанием Хунига (3,0 экв.) и перемешивали при 22°C в течение 2 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-75% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 90%). LCMS (ESI+): 505 (M+1)⁺.

Стадия 2. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

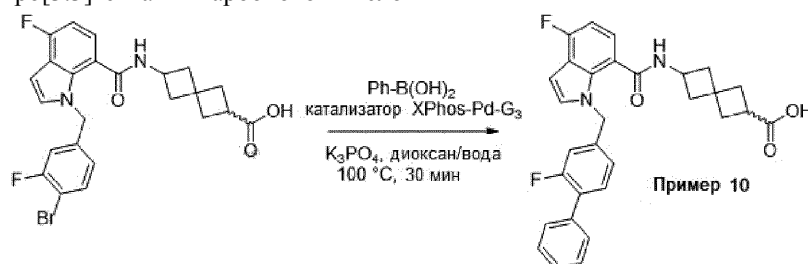
Раствор (S_a)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 экв.), гидроксида триметилолова (5,0 экв., Alfa, CAS# 56-24-6) и дихлорэтана (0,2 M) нагревали до 80°C на масляной бане в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты и вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 70%). LCMS (ESI+): 491 (M+1)⁺. Методом хирального SFC-анализа обнаруживали, что эимеризация не происходила, и вещество сохраняло энантиомерную чистоту >99%.

Пример 9. Получение (S_a)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (элюируемый вторым энантиомер)



Рацемическое соединение, пример 3, расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac OJ (5 мкм, 10×250 мм), элюируя 55% MeOH со скоростью потока 10 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 4,1 мин, и элюируемый вторым энантиомер - 5,3 мин. Элюируемый вторым энантиомер, пример 9, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 12,05 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,85-6,80 (м, 1H), 6,66 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,25 - 4,15 (м, 1H), 2,92 - 2,84 (м, 1H), 2,37 - 2,17 (м, 2H), 2,21 - 2,10 (м, 2H), 2,07 - 1,89 (м, 2H), 1,82 - 1,74 (м, 2H). LCMS (ESI+): 483 (M+1)⁺.

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



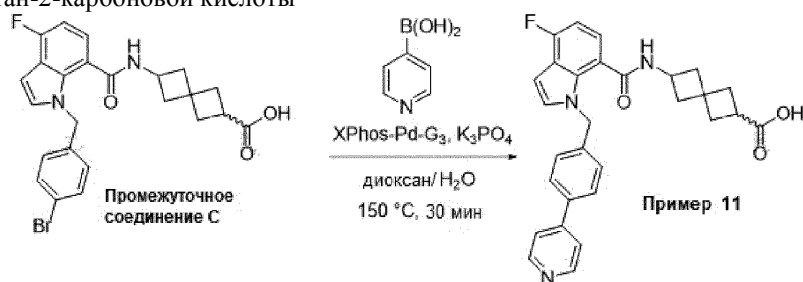
Стадии 1-4. Получение (рац)-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

Получали аналогичным образом, как и промежуточные соединения В и С с использованием 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензола (Aldrich, CAS# 76283-09-5) вместо 4-бромбензилбромида на стадии 1 получения промежуточного соединения В.

Стадия 5. Получение (рац)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

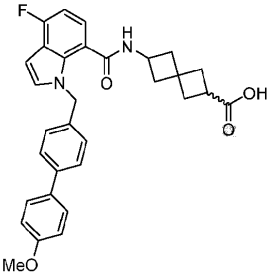
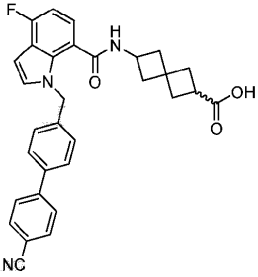
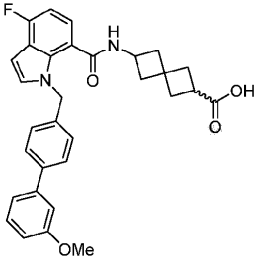
Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли (рац)-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (1,0 экв.), катализатор XPhos-PdG3 (0,02 экв., Strem, CAS#1445085-55-1), фенилбороновую кислоту (1,5 экв.), фосфат калия (3,0 экв.) и смесь диоксан:вода (10:1, 0,3 М). Флакон герметизировали и продували постоянным потоком N₂ в течение 15 мин. Флакон нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры, наносили прямо на предварительный картридж с C18 силикагелем и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 26%). LCMS (ESI+): 501 (M+1)⁺.

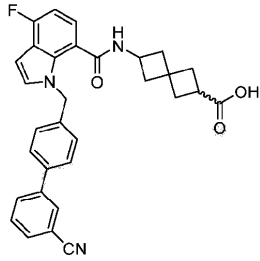
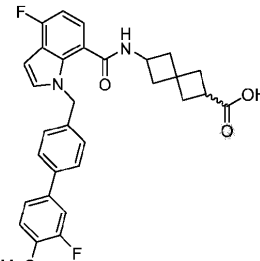
Пример 11. Получение (рац)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



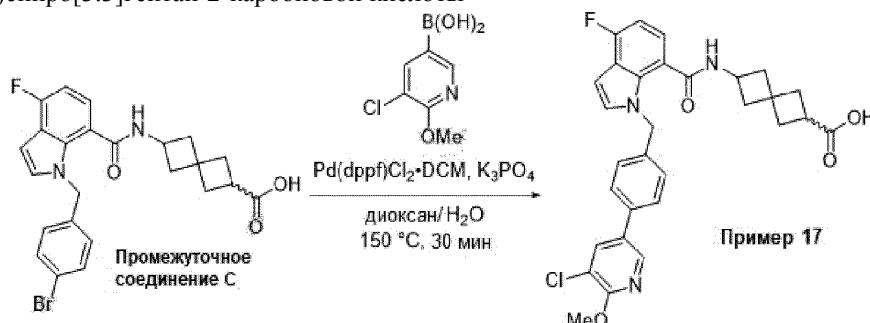
Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение С (1 экв.), 4-пиридинилбороновую кислоту (3,0 экв.) и катализатор XPhos-Pd-G3 (0,1 экв., Strem, CAS#1445085-55-1), и герметично закрывали флакон тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращеннофазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 26%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,58 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,77 - 7,56 (м, 5H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,83 (дд, J=10,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,17-4,15 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, J=8,5 Гц, 1H), 2,37-1,87 (м, 6H), 1,84-1,68 (м, 2H). LCMS (ESI+): 484 (M+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 11. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения С и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты или боронатного эфира при температурах в диапазоне 120-150°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 12	 <p>(<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	512,21	535 (M+Na) ⁺
Пример 13	 <p>(<i>rac</i>)-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	507,57	508 (M+1) ⁺
Пример 14	 <p>(<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	512,21	513 (M+1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)

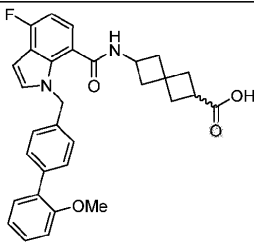
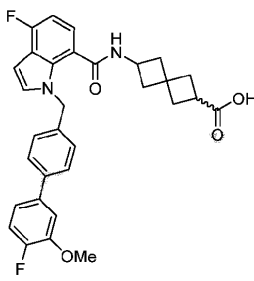
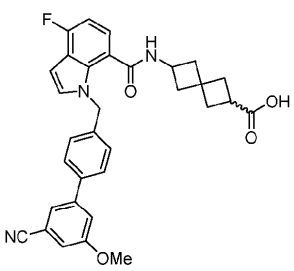
<p>Пример 15</p>	 <p><i>(rac)</i>-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>508 (M+)⁺</p> <p>507,56</p>
<p>Пример 16</p>	 <p><i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>531 (M+)⁺</p> <p>530,57</p>

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

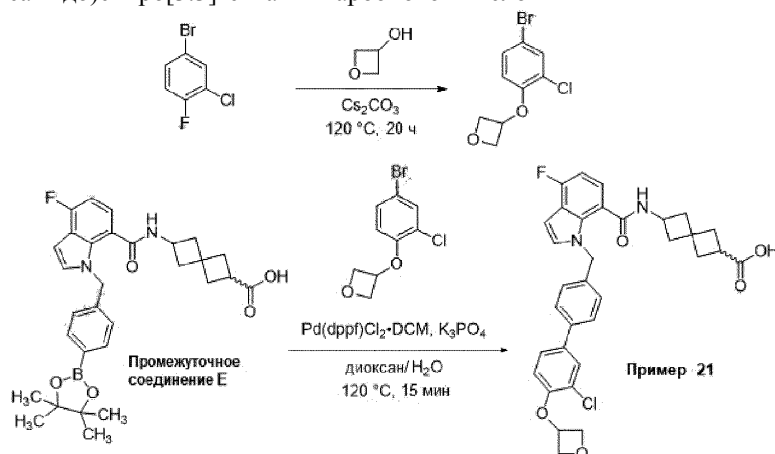


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение С (1,0 экв.), (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,0 экв., CombiBlocks, CAS# 942438-89-3) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4), и герметично закрывали флакон тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,87 (каж. пентет, J=8,5 Гц, 1H), 2,41 - 2,09 (м, 4H), 2,08 - 1,86 (м, 2H), 1,83 - 1,76 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 548 (M+)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 17. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения С и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100-130°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 18	 <p><i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	512,21	535 (M+Na) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 19	 <p><i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	530,57	531 (M+1) ⁺
Пример 20	 <p><i>(rac)</i>-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	537,59	538 (M+1) ⁺

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



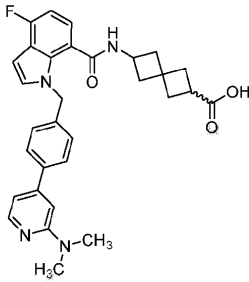
Стадия 1. Получение 3-(4-бром-2-хлорфенокси)оксетана.

Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, объединяли 4-бром-2-хлор-1-фторбензол (1 экв., Combi-Blocks, CAS#6081121-4), оксетан-3-ол (10 экв.) и Cs_2CO_3 (1 экв.). Флакон герметизировали, дегазировали и нагревали до 120°C в течение 20 ч на масляной бане. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

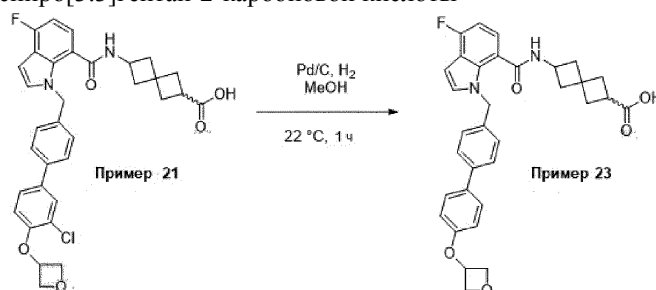
Стадия 2. Получение (рац)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, объединяли промежуточное соединение E (1,0 экв.), 3-(4-бром-2-хлорфенокси)оксетан (1,0 экв.) и аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -дихлорметан (0,1 экв.). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N_2 . Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 экв.) и диоксан (0,06 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C , а затем непосредственно подвергали обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 12,07 (ушир. с, 1H), 8,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,0, 5,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,65 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,36 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,93 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,56 (дд, $J=7,5, 5,0$ Гц, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 1H), 2,88 (каж. пентет, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,38 - 2,08 (м, 4H), 2,08 - 1,89 (м, 2H), 1,87 - 1,59 (м, 2H). LCMS (ESI+): 589 ($\text{M}+1$)⁺.

Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, как и на стадии 2 примера 21. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения E и соответствующего арилгалогенида при температурах в диапазоне 100 - 130°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

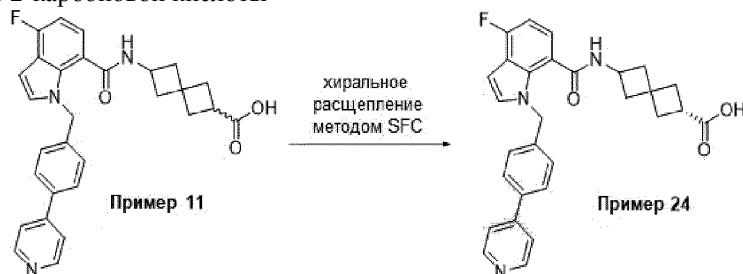
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 22	 <p>(<i>rac</i>)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	526,60	527 (M+) ⁺

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



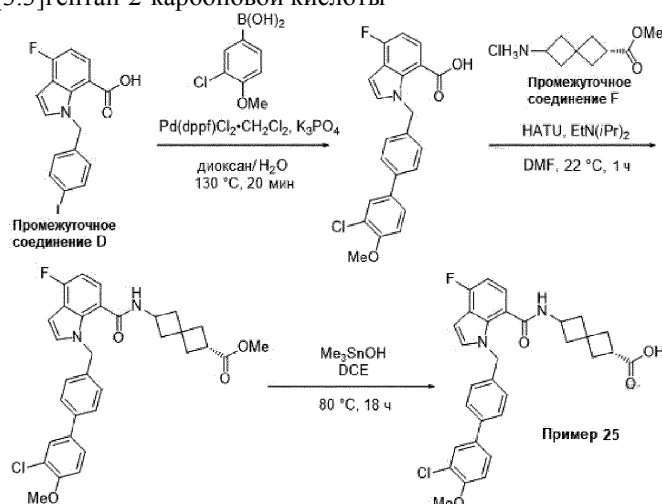
К раствору примера 21 (1,0 экв.) в MeOH (0,008 M) добавляли 10% Pd/C (10% масс/масс, относительно соединения). Сосуд вакуумировали, а затем перемешивали при атмосферном давлении H₂ при 22°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь непосредственно подвергали обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,88 - 6,76 (м, 3H), 6,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,28 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,90 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,52 (дд, J=5,5, 1,5 Гц, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, J=8,5 Гц, 1H), 2,38 - 2,09 (м, 4H), 2,08 - 1,90 (м, 2H), 1,88 - 1,70 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 555 (M+)⁺.

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



Соединение примера 11 расщепляли на два энантиомера методом хиральной SFC с использованием колонки ChiralPak AD (4,6×150 мм), элюируя градиентом 5%-55% MeOH с 0,1 mM формиатом аммония в сверхкритическом CO₂. Элюируемый вторым энантиомер, пример 24, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,58 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,77-7,56 (м, 5H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,83 (дд, J=10,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,17-4,15 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, J=8,5 Гц, 1H), 2,37-1,87 (м, 6H), 1,84-1,68 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 484 (M+)⁺.

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



Стадия 1. Получение 1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновой кислоты.

Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, объединяли промежуточное соединение D (1,0 экв.), 3-хлор-4-метокси фенилбороновую кислоту (2,0 экв., CombiBlock, CAS# 175883-60-0) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв.), и герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130 °C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22 °C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения не совсем белого порошка.

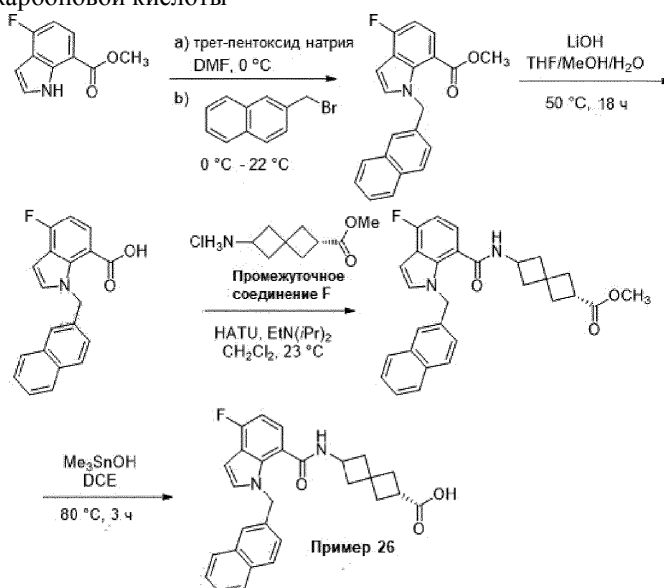
Стадия 2. Получение (S_a)-метил-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

К раствору 1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновой кислоты в DMF (0,1 М) добавляли промежуточное соединение F (1,0 экв.), HATU (1,5 экв.) и основание Хунига (3 экв.). Смесь перемешивали при 22 °C в течение 1 ч, а затем подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

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

Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, (S_a)-метил-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.) и гидроксид триметилолова (5 экв.) суспендировали в дихлорэтане (0,05 М). Флакон герметизировали, а затем нагревали до 80 °C в течение 18 ч. Флакон открывали, добавляли 1,0 М водную лимонную кислоту, смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,87 (каж. пентет, J=8,5 Гц, 1H), 2,37 - 2,08 (м, 2H), 2,07 - 1,88 (м, 3H), 1,85 - 1,70 (м, 3H). LCMS (ESI⁺): 547 (M+1)⁺.

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



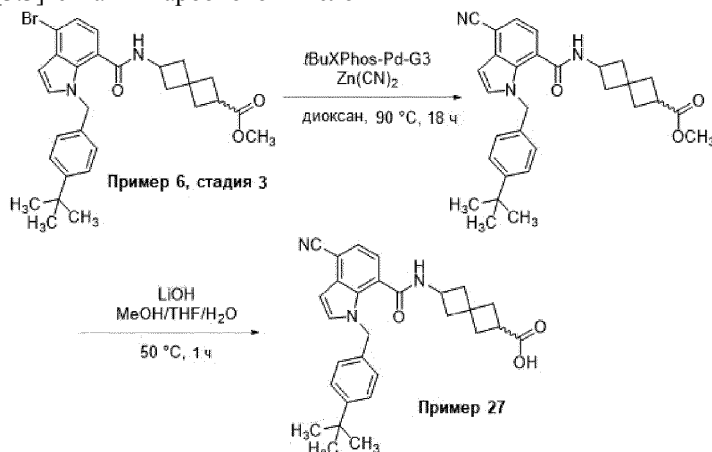
Стадии 1 и 2. Получение 4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты.

Получали аналогичным образом, как и промежуточное соединение А, заменяя 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол 2-(бромметил)нафталином (CombiBlocks, CAS#939-26-4).

Стадии 3 и 4. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

Получали аналогичным образом, как и при альтернативной методике получения примера 8, заменяя 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоновую кислоту 4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоновой кислотой. LCMS (ESI⁺): 457 (M+)⁺.

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



Стадия 1. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-циано-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

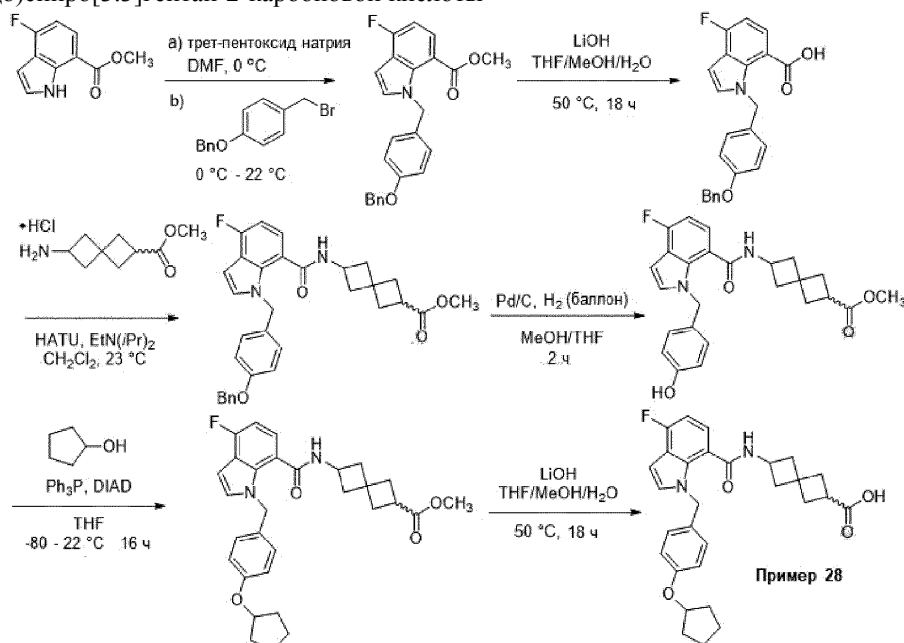
К дегазированной смеси соединения примера 6, стадии 3 (метил-2-[[4-бром-1-[(4-трет-бутилфенил)метил]индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата, 1 экв.) и цианида цинка (1 экв.) в диоксане (0,19 М) добавляли tBuXPhosPd-G3 (0,15 экв., Strem CAS# 1447963-75-8), и нагревали смесь до 90°C в течение 18 ч. Смесь подкисляли добавлением муравьиной кислоты и непосредственно очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Содержащие целевой продукт фракции, элюируемые при 95% ACN, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Получение (рац)-6-(1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-циано-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

К раствору (рац)-метил-2-[[1-[(4-трет-бутилфенил)метил]-4-циано-индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,11 М) и THF (0,11 М) добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (2 экв.), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в

условиях вакуума с целью удаления органических растворителей, а затем подкисляли добавлением по каплям муравьиной кислоты (4 экв.). Полученную смесь растворяли в DMSO и очищали методом обращеннофазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-80% ацетонитрила в воде с 0,1 % муравьиной кислотой. Целевые фракции, элюируемые при 65% ацетонитрила, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 73%). LCMS (ESI+): 470 (M+1)⁺.

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



Стадии 1-3. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-(бензилокси)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали, как в случае получения промежуточного соединения А, заменяя 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол 1-(бензилокси)-4-(бромметил)бензолом (Enamine, CAS# 5544-60-5) на стадии 1 синтеза.

Промежуточного соединения В.

Стадия 4. Получение (рац)-метил-6-(4-фтор-1-(4-гидроксибензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

К дегазированному раствору метил-2-[[1-[(4-бензилоксифенил)-метил]-4-фтор-индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,1 М) и THF (0,05 М) добавляли 10% палладируемый уголь (10 мас.%). Полученную смесь трижды вакуумировали и продували азотом, затем вакуумировали, а затем перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона водорода в течение 2 ч. Полученную смесь дегазировали и фильтровали через слой Celite, и промывали этот слой дополнительным количеством MeOH и CH₂Cl₂. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток сорбировали на предварительном картридже с силикагелем, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-80% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Фракции основного пика, элюируемого при 75% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 79%).

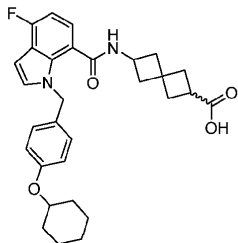
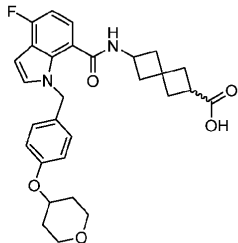
Стадия 5. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

К холодному (-80 °C) раствору (рац)-метил-6-(4-фтор-1-(4-гидроксибензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 экв.), цикlopentанoла (1 экв.) и трифенилфосфина (2 экв.) в THF (0,1 М) добавляли DIAD (2 экв., Aldrich, CAS# 2446-83-5), а затем перемешивали смесь при 22 °C в течение 16 ч. После этого, реакционную смесь непосредственно сорбировали на предварительном картридже с силикагелем, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 80%).

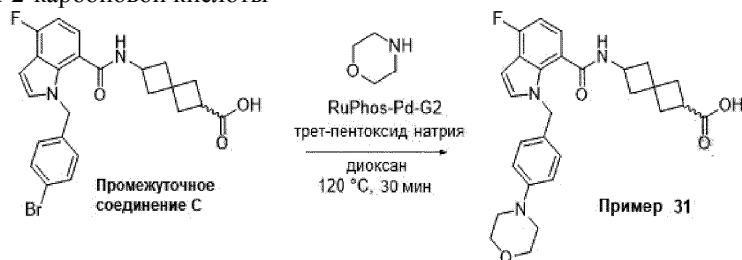
Стадия 6. Получение (рац)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

К раствору (рац)-метил-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,1 М) и THF (0,05 М) добавляли 10% палладируемый уголь (10 мас.%). Полученную смесь трижды вакуумировали и продували азотом, затем вакуумировали, а затем перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона водорода в течение 2 ч. Полученную смесь дегазировали и фильтровали через слой Celite, и промывали этот слой дополнительным количеством MeOH и CH₂Cl₂. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток сорбировали на предварительном картридже с силикагелем, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-80% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Фракции основного пика, элюируемого при 75% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 79%).

до)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 экв.) в MeOH (0,2 M) и THF (0,2 M) добавляли 1,0 M водный раствор LiOH (2 экв.), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и растворяли полученное твердое вещество в DMSO с муравьиной кислотой (4 экв.). Полученную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Целевые фракции, элюируемые при 85% ацетонитрила в воде, объединяли и лиофилизовали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 80%). LCMS (ESI+): 513 (M+Na)⁺. Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 28, заменяя циклопентанол на стадии 5 коммерчески доступными спиртами.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 29	 <p>(<i>rac</i>)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	504,6	527 (M+Na) ⁺
Пример 30	 <p>(<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)окси)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	506,57	529 (M+Na) ⁺

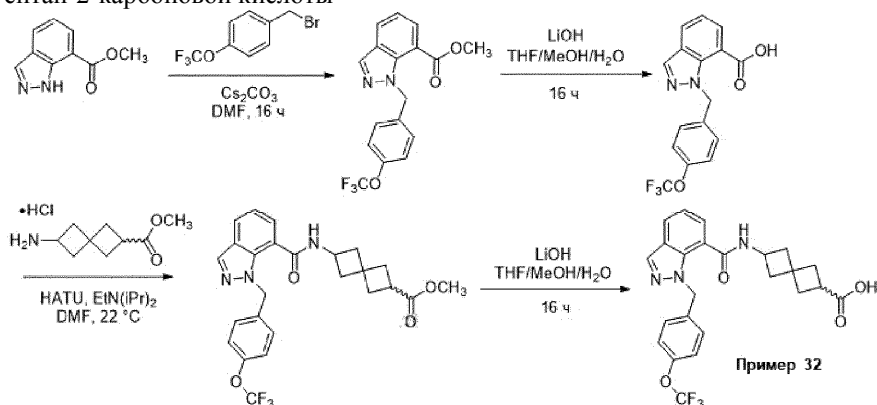
Пример 31. Получение (*rac*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-2*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



В реакционный сосуд для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение C (1,0 экв.), RuPhos-Pd-G2 (0,05 экв., Strem, CAS# 1375325-68-0), трет-пентоксид натрия (2,5 экв.), морфолин (2,0 экв.) и диоксан (безводный, 0,1 M). Полученную смесь продували азотом в течение 10 мин, после чего ее герметизировали и перемешивали при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Методом LCMS-анализа обнаруживали преобразование до продукта. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, смоченный MeOH. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne TSCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли и лиофилизовали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 90%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,0, 5,0 Гц, 1H), 6,88 -6,73 (м, 4H), 6,72-6,68 (м, 1H), 6,68-6,64 (м, 1H), 5,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 - 5,35 (м, 2H), 4,31 (каж. пентет, J=8,0 Гц, 1H), 3,82 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,15 - 2,97 (м, 5H), 2,50-2,47 (м, 1H), 2,36 (д, J=8,5 Гц, 3H), 2,28 - 2,23 (м,

1H), 2,13 (т, J=10,5 Гц, 1H), 1,76 - 1,73 (м, 1H), 1,69-1,66 (м, 1H). LCMS (ESI+): 492 (M+1)⁺.

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



Стадия 1. Получение метил-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали метил-1H-индазол-7-карбоксилат (1,0 экв., Combi-Blocks, CAS# 75575282-0) и карбонат цезия (3 экв.) в DMF (0,71 M). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и в течение 5 мин по каплям обрабатывали неразбавленным 4-(трифторметокси)бензилбромидом (1,2 экв., Aldrich, CAS# 50824-05-0). Полученную реакционную смесь оставлять нагреваться 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде золотисто-желтого масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% EtOAc в гексанах, получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 2. Получение 1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты.

В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,11 M) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 M водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 M водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде вязкого масла, которое отверждалось при отстаивании. Путем растирания неочищенного продукта в третбутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

Стадия 3. Получение (рац)-метил-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

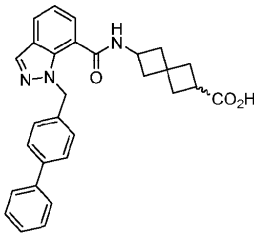
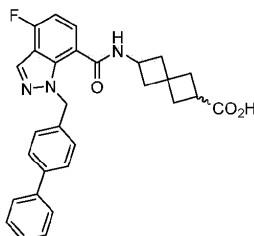
В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоновую кислоту (1 экв.), метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорид (1,5 экв., Enamine, CAS# 180824967-3) и HATU (1,5 экв.) в DMF (0,19 M). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 экв.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой, 10% водным NaHCO₃, 10% водным NH₄Cl, водой и солевым раствором. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 50%-100% EtOAc в гексанах, получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4. Получение (рац)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

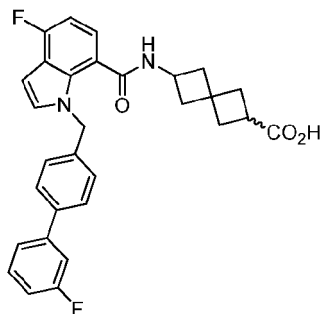
В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (рац)-метил-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,03 M) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 M водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 M водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде вязкого масла, которое отверждалось при отстаивании. Путем растирания неочищенного продукта в толуоле получали указанное в заголовке соединение в виде

белого кристаллического твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (с, 1H), 7,86 (дд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=7,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,23-6,94 (м, 5H), 5,91-5,83 (м, 3H), 4,37-4,35 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 1H), 2,52-2,49 (м, 1H), 2,48-2,33 (м, 3H), 2,29 (дд, $J=12$, 8,0 Гц, 1H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,74 (дт, $J=12,0$, 8,5 Гц, 2H). LCMS (ESI+): 474 (M+1)⁺.

Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 32, заменяя 4-(трифторметокси)бензилбромид на стадии 1 коммерчески доступными бензилбромидами и/или метил-1H-индазол-7-карбоксилат альтернативным доступным индазолом на стадии 1.

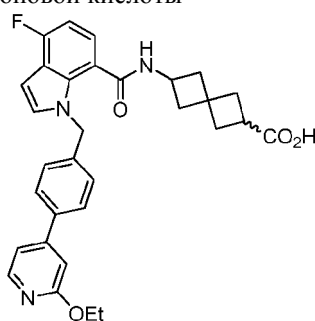
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 33	 <p>(<i>rac</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	465,21	466 (M+1) ⁺
Пример 34	 <p>(<i>rac</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	483,54	485 (M+1) ⁺

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



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 17, но заменяя (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту 3-фторфенилбороновой кислотой (Combi-Blocks CAS# 768-35-4). LCMS (ESI+): 501 (M+1)⁺.

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

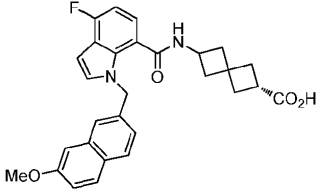
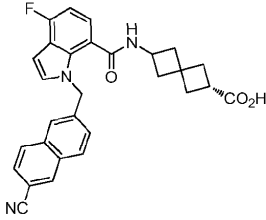
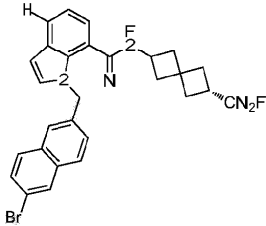
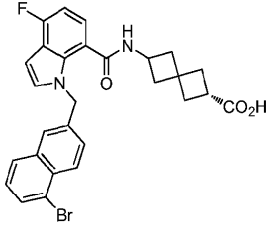
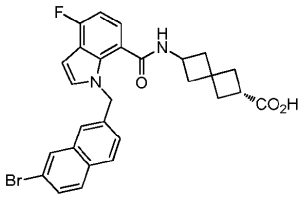


Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 17, но заменяя (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту 4этоксипиридин-4-бороновой кислотой (Combi-Blocks CAS# 1072946-58-7). LCMS (ESI+): 528 (M+1)⁺.

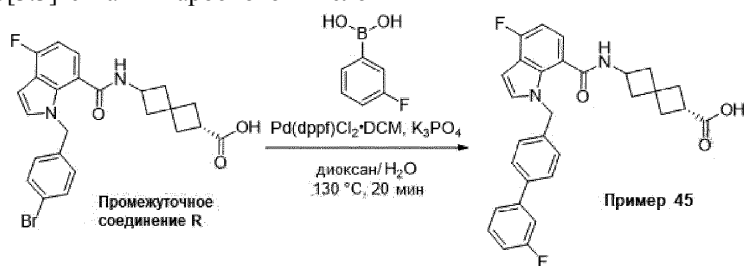
Примеры 37-44.

Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 26, заменяя 2-(бромметил)нафталин на стадии 1 соответствующим образом функционализированным 2-(бромметил)нафталином.

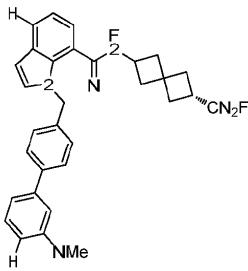
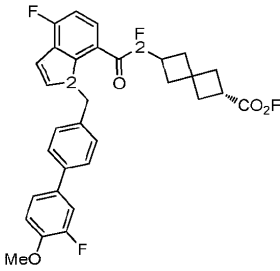
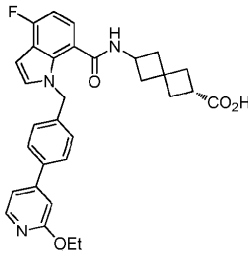
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 37	<p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	474,50	475 (M+1) ⁺
Пример 38	<p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	486,54	487 (M+1) ⁺
Пример 39	<p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	486,54	487 (M+1) ⁺

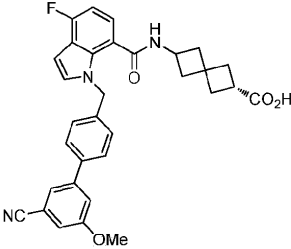
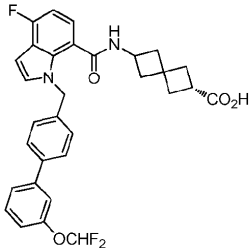
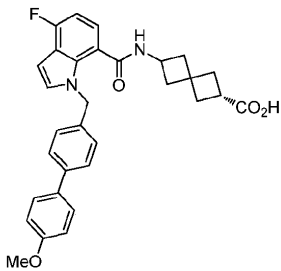
<p>Пример 40</p>	 <p><i>(S_a)-6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	486,54	487 (M+1) ⁺
<p>Пример 41</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((6-цианоафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	481,52	482 (M+1) ⁺
<p>Пример 42</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	535,41	537 (M+1) ⁺
<p>Пример 43</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	535,41	537 (M+1) ⁺
<p>Пример</p>	<p>Структура и название</p>	MW	MS (ESI+)
<p>Пример 44</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	535,41	537 (M+1) ⁺

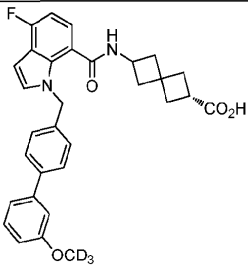
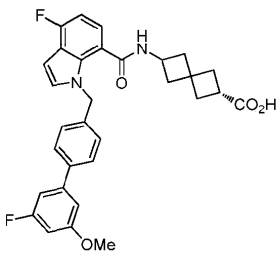
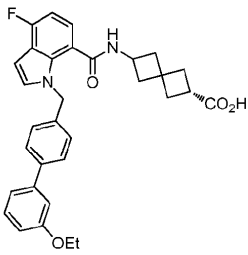
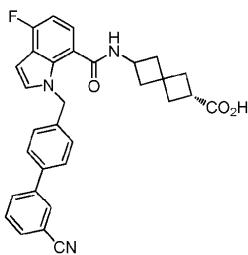
Пример 45. Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



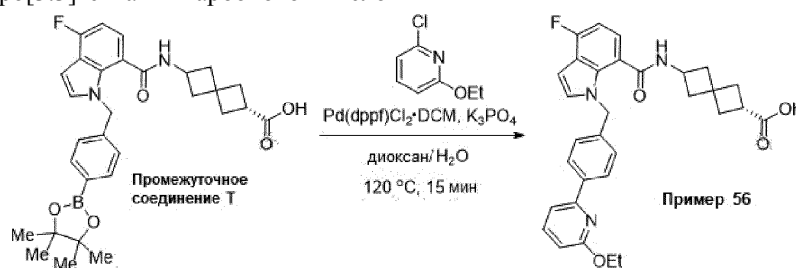
Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение R (1,0 экв.), 3-фторфенилбороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺. Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 45. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения R и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100-130°C с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 46	 <p data-bbox="448 607 1082 719"><i>(S_a)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	530,57	531 (M+) ⁺
Пример 47	 <p data-bbox="448 1041 1082 1153"><i>(S_a)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	530,57	531 (M+) ⁺
Пример 48	 <p data-bbox="427 1456 1098 1525"><i>(S_a)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	527,59	528 (M+) ⁺

<p>Пример 49</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	537,58	538 (M+1) ⁺
<p>Пример 50</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	548,56	549 (M+1) ⁺
<p>Пример 51</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	512,57	513 (M+1) ⁺

<p>Пример 52</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	515,59	516 (M+) ⁺
<p>Пример 53</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	530,57	531 (M+) ⁺
<p>Пример 54</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-((3'-этоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	526,60	527 (M+) ⁺
<p>Пример 55</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	507,56	508 (M+) ⁺

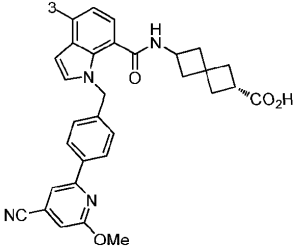
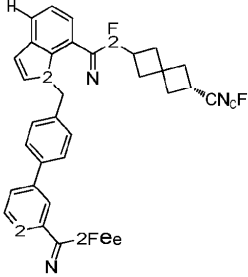
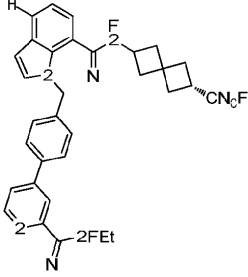
Пример 56. Получение (S_a)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

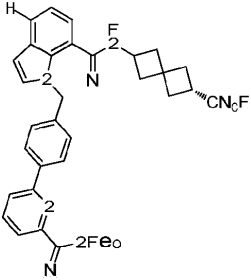
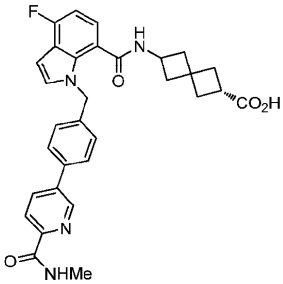
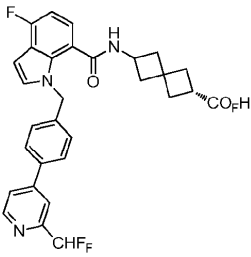


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение T (1,0 экв.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,5 экв., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,06 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 528 (M+1)⁺.

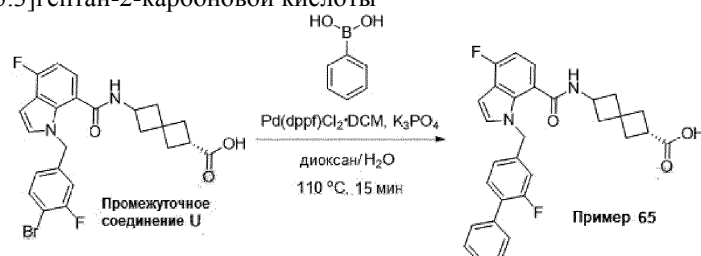
Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 56. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения T и соответствующего коммерчески доступного (гетеро)арилгалогенида при температурах в диапазоне 100-130°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 57	<p>(S_a)-6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	554,61	555 (M+1) ⁺
Пример 58	<p>(S_a)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	528,59	529 (M+1) ⁺

<p>Пример 59</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	538,57	539 (M+1) ⁺
<p>Пример 60</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	540,59	541 (M+1) ⁺
<p>Пример 61</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	554,61	555 (M+1) ⁺

Пример 62	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	540,59	541 (M+1) ⁺
Пример 63	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	540,59	541 (M+1) ⁺
Пример 64	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	533,54	534 (M+1) ⁺

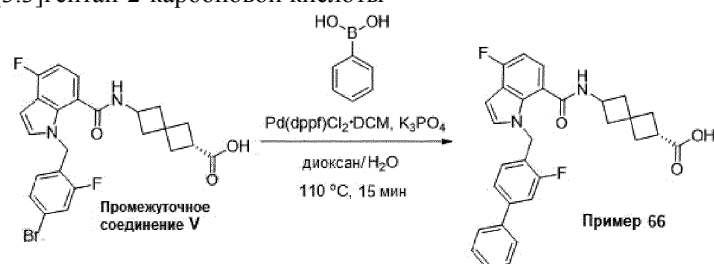
Пример 65. Получение (*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение U (1,0 экв.), фенилбороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой

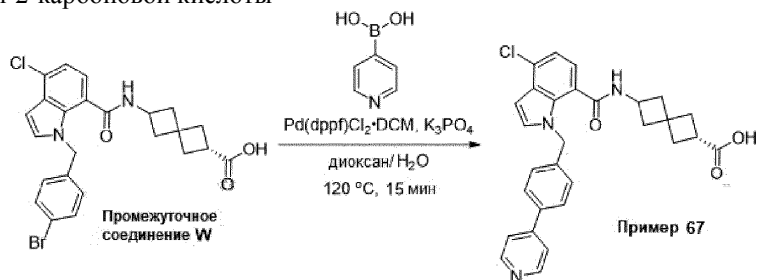
колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 501 (M+1)⁺.

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

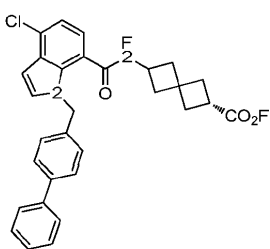
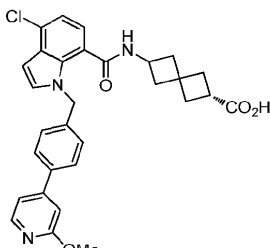
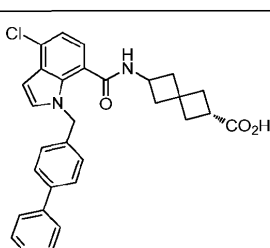


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение V (1,0 экв.), фенилбороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 501 (M+1)⁺.

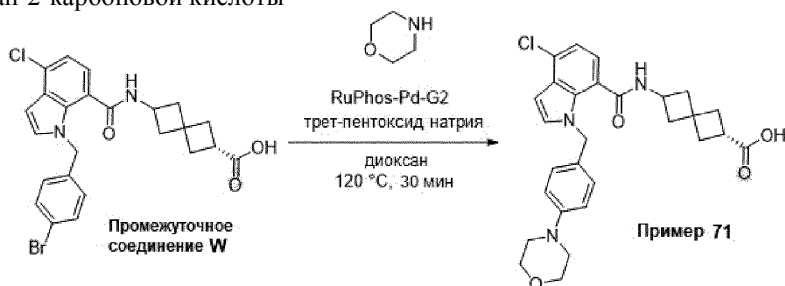
Пример 67. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение W (1,0 экв.), пиридин-4-бороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 1692-15-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,11 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 500 (M+1)⁺. Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 67. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения W и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100-130°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 68	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	499,00	499 (M+1) ⁺
Пример 69	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	530,02	530 (M+1) ⁺
Пример 70	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	544,04	544 (M+1) ⁺

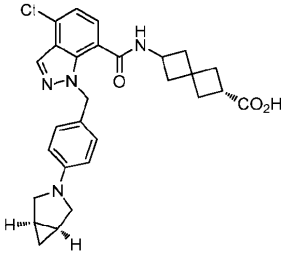
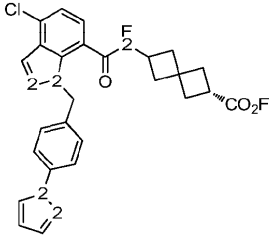
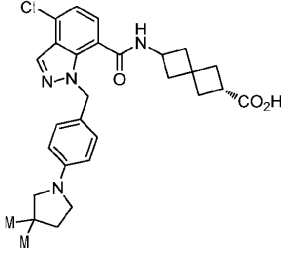
Пример 71. Получение (*S*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

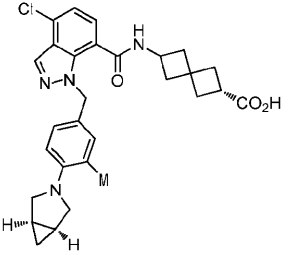
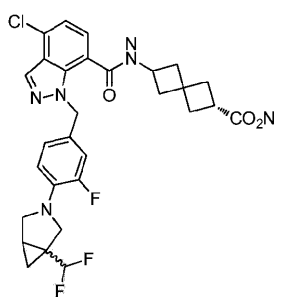
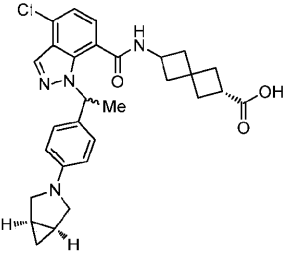


В реакционный сосуд для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение W (1,0 экв.), RuPhos-Pd-G2 (0,05 экв., Strem, CAS# 1375325-68-0), трет-пентоксид натрия (2,5 экв.), морфолин (2,0 экв.) и диоксан (безводный, 0,1 М). Полученную смесь продували азотом в течение 10 мин, после чего ее герметизировали и перемешивали при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Методом LCMS-анализа обнаруживали преобразование до продукта. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, смоченный MeOH. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-

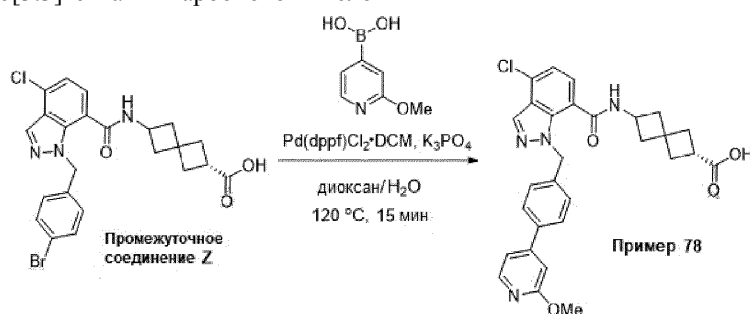
100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI+): 508 (M+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 71. Проводили реакции с использованием соответствующего арилгалогенида (промежуточное соединение X для примеров 72, 73 и 74; промежуточное соединение Y для примеров 75 и 76; промежуточное соединение JJ для примера 77) и соответствующего коммерчески доступного вторичного амина при температурах в диапазоне 80-180°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 72	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	505,01	505 (M+1) ⁺
Пример 73	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	489,96	490 (M+1) ⁺
Пример 74	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	528,98	529 (M+1) ⁺

<p>Пример 75</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>523 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>523,00</p>	
<p>Пример 76</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-((<i>rac</i>)-1-(дифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>573 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>573,01</p>	
<p>Пример 77</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>519 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>519,04</p>	

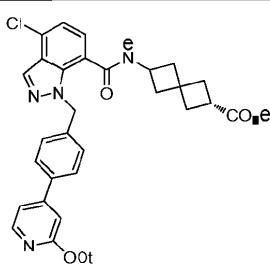
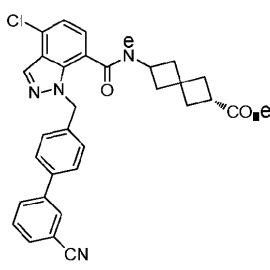
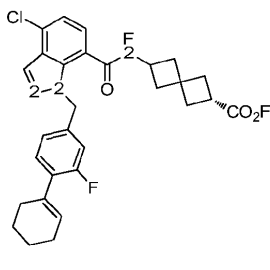
Пример 78. Получение (*S*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

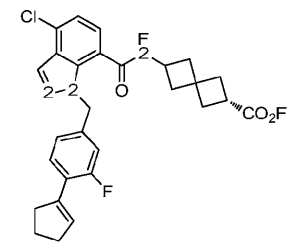


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение Z (1,0 экв.), 2-метоксипиридин-4-бороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 762262-09-9) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,09 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакци-

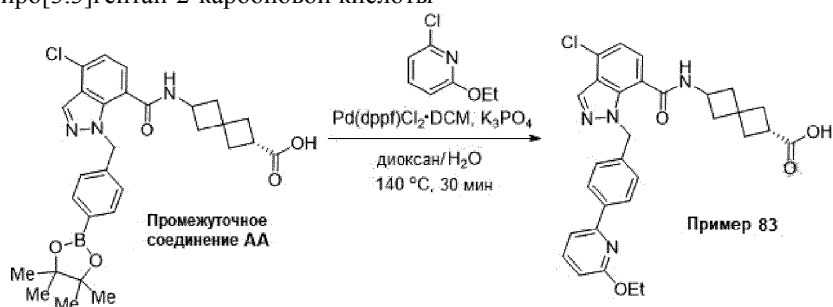
онную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 531 (M+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 78. Проводили реакции с использованием либо промежуточного соединения Z (примеры 79 и 80), либо промежуточного соединения Y (примеры 81 и 82) и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты или сложного пинаколового эфира бороновой кислоты.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 79	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	545,03	545 (M+1) ⁺
Пример 80	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	525,00	525 (M+1) ⁺
Пример 81	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	522,01	522 (M+1) ⁺

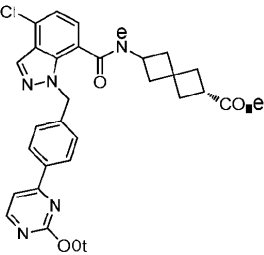
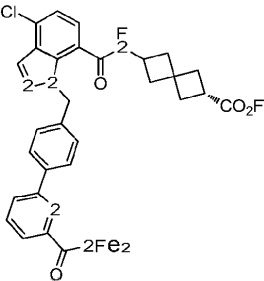
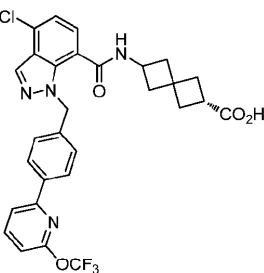
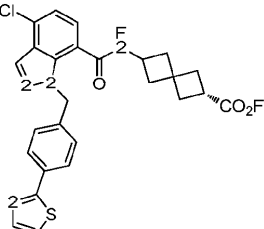
Пример 82	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	507,99	508 (M+1) ⁺

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

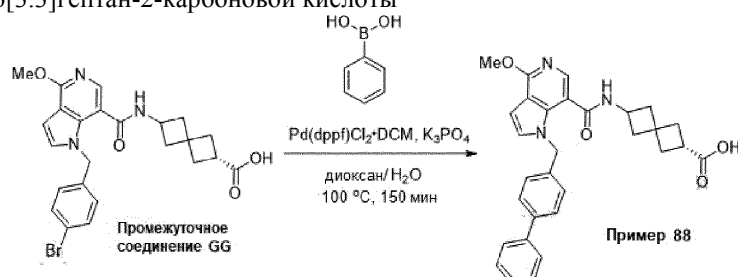


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение АА (1,0 экв.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,11 М). Флакон нагревали до 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 545 (M+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 83. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения АА и соответствующего коммерчески доступного (гетеро)арилгалогенида при температурах в диапазоне 100-150°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе.

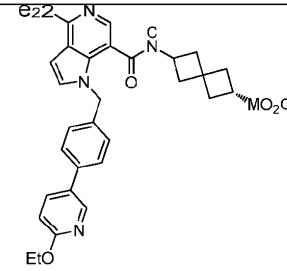
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 84	 <p data-bbox="448 593 1086 703">(S)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	546,02	546 (M+) ⁺
Пример 85	 <p data-bbox="427 1041 1102 1151">(S)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	558,03	558 (M+) ⁺
Пример 86	 <p data-bbox="427 1489 1102 1599">(S)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	584,98	585 (M+) ⁺
Пример 87	 <p data-bbox="459 1892 1062 1968">(S)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	507,01	507 (M+) ⁺

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

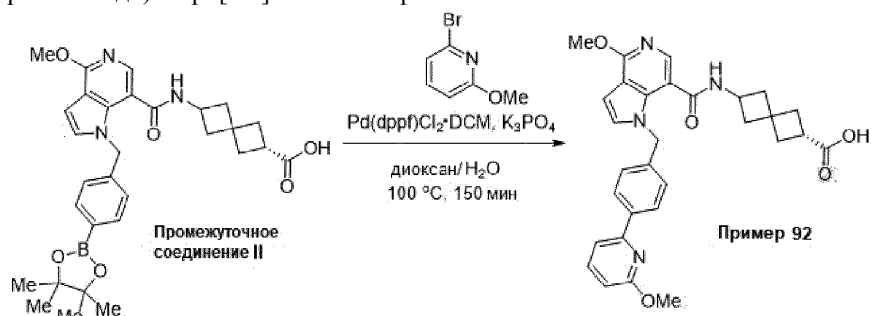


В герметизируемый реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение GG (1,0 экв.), фенолбороновую кислоту (1,5 экв., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,05 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 150 мин на термоблоке из нержавеющей стали. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 496 (M+1)⁺. Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 88. Проводили реакции с использованием либо промежуточного соединения GG (примеры 89 и 91), либо промежуточного соединения НН (пример 90) и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 89	<p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	540,61	541 (M+1) ⁺
Пример 90	<p>(<i>S_a</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	509,60	510 (M+1) ⁺

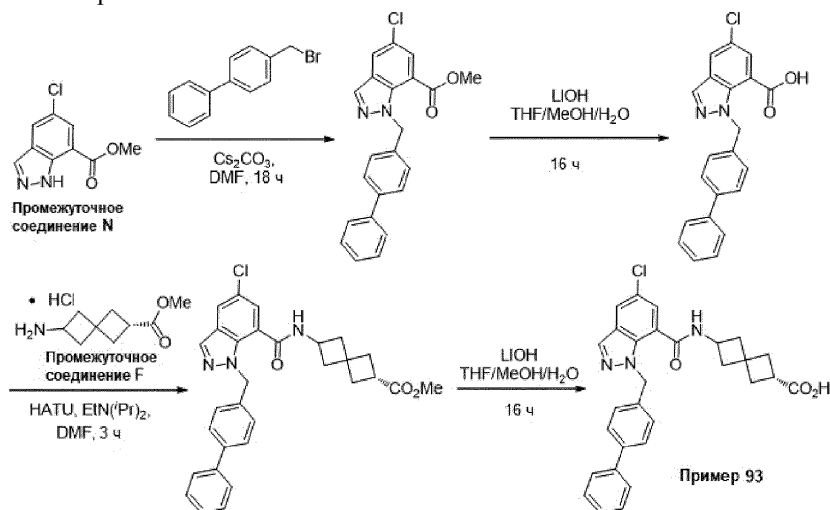
Пример 91	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	540,61	541 (M+) ⁺

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



В герметизируемый реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение II (1,0 экв.), 2-бром-6-метоксипиридин (1,4 экв., Combi-Blocks, CAS# 40473-07-2) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,05 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 150 мин на термоблоке из нержавеющей стали. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращеннофазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 527 (M+)⁺.

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



Стадия 1. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали промежуточное соединение N (1,0 экв.) и карбонат цезия (3 экв.) в DMF (0,71 М). Полученную суспензию охлаждали до 0°C, а затем в течение 5 мин порциями добавляли 4-(бромметил)-1,1'-бифенил (1,2 экв., Combi-Blocks,

CAS# 2567-295). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C в течение 18 ч. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде золотисто-желтого масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-100% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2. Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоновой кислоты.

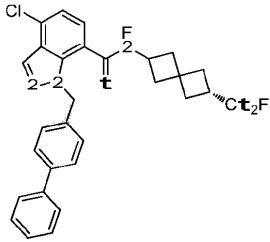
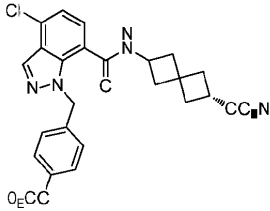
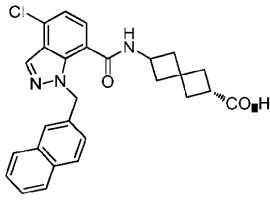
В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,11 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде белого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в трет-бутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

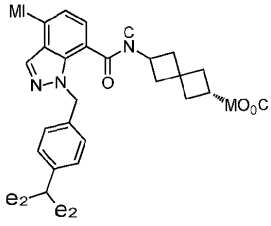
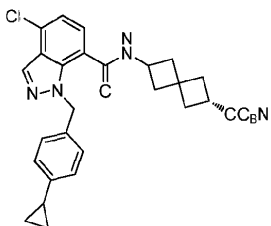
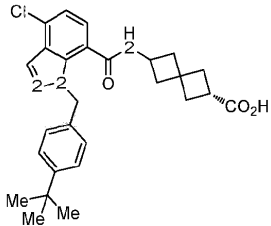
Стадия 3. Получение (S_a)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоновую кислоту (1 экв.), промежуточное соединение F (1,2 экв.) и NATU (1,5 экв.) в DMF (0,22 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 экв.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь добавляли трет-бутилметиловым эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и солевым раствором. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в метаноле получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

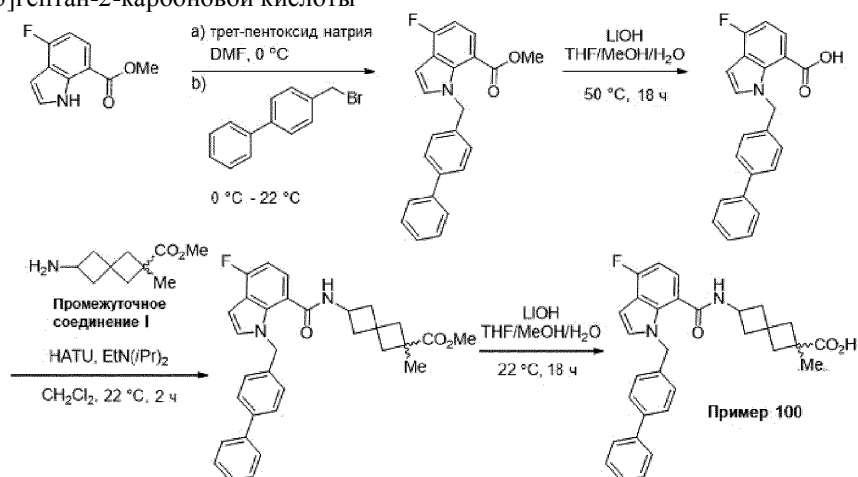
Стадия 4. Получение (S_a)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (S_a)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде белого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в трет-бутилметиловом эфире получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. LCMS (ESI+): 500 (M+1)⁺. Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 93, заменяя 4-(бромметил)-1,1'-бифенил на стадии 1 соответствующим коммерчески доступным (бромметил)ареном и промежуточное соединение N на стадии 1 промежуточным соединением M.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 94	 <p data-bbox="448 595 1070 656"><i>(S)</i>-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	499,99	500 (M+1) ⁺
Пример 95	 <p data-bbox="448 931 1070 992"><i>(S)</i>-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	507,89	508 (M+1) ⁺
Пример 96	 <p data-bbox="448 1256 1070 1317"><i>(S)</i>-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	473,95	474 (M+1) ⁺

<p>Пример 97</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>466 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>465,97</p>	
<p>Пример 98</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>464 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>463,96</p>	
<p>Пример 99</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-<i>tert</i>-бутилбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>480 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>480,00</p>	

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



Стадия 1. Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилата.

Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилат (1,0 экв., PharmaBlock, CAS# 31337-35-8), трет-пентоксид натрия (1,5 экв.) и DMF (0,4 М). Раствор охлаждали до 0 °C на бане со льдом, обрабатывали 4-(бромметил)-1,1'-бифенилом (1,2 экв., CombiBlocks, CAS# 2567-29-5), и оставляли смесь нагреваться до 22 °C в течение 18 ч в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использовани-

ем автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновой кислоты.

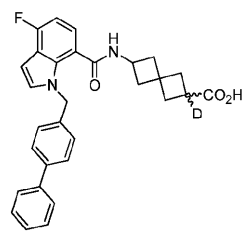
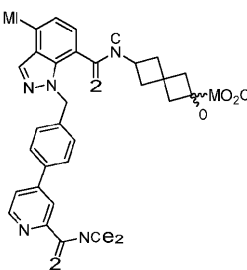
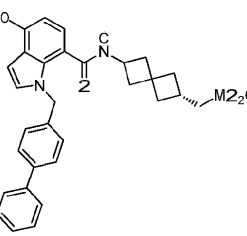
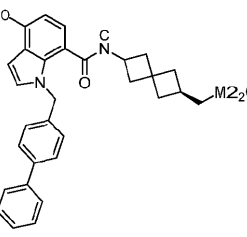
Раствор метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-1-карбоксилата (1,0 экв.) в смеси THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М) обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 экв.) и нагревали на алюминиевом термоблоке до 50°C в течение 18 ч. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (рац)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

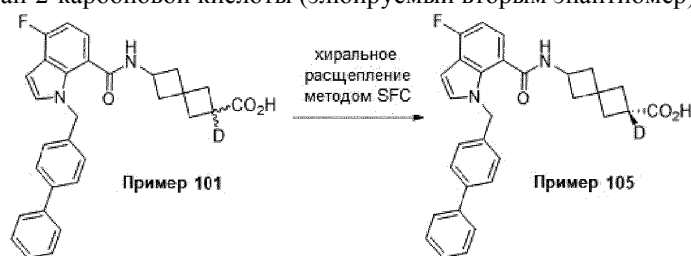
В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 экв.), NATU (1,2 экв.) и дихлорметан (0,3 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали промежуточным соединением I (1,1 экв.), а затем основанием Хунига (3,0 экв.), и перемешивали при 22°C в течение 2 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение (рац)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (рац)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 экв.), THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 экв.) и перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток наносили на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne TSCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 497 (M+1)⁺. Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 100, заменяя промежуточное соединение I на стадии 3 соответствующим амином.

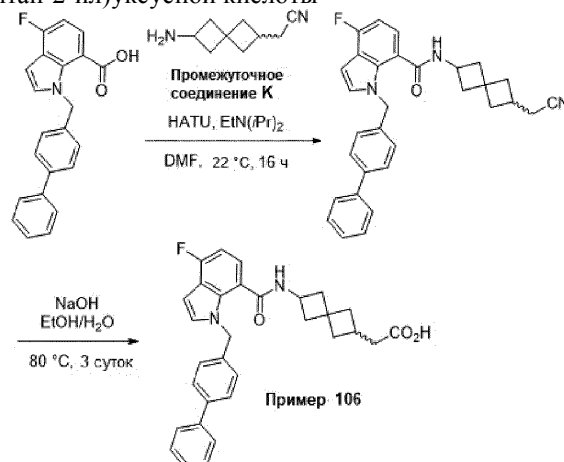
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 101	 <p><i>(rac)</i>-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	483,55	484 (M+1) ⁺
Пример 102	 <p><i>(rac)</i>-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	576,02	576 (M+1) ⁺
Пример 103	 <p><i>(S_a)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	496,58	497 (M+1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 104	 <p><i>(R_a)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	496,58	497 (M+1) ⁺

Пример 105. Получение (S_a)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (элюируемый вторым энантиомер)



Рацемическое соединение, пример 101, расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac OJ (5 мкм, 10×250 мм), элюируя градиентом 5%-55% MeOH со скоростью потока 5 мл/мин в течение 5 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 3,3 мин, и элюируемый вторым энантиомер - 3,5 мин. Элюируемый вторым энантиомер, пример 105, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI⁺): 484 (M+1)⁺.

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



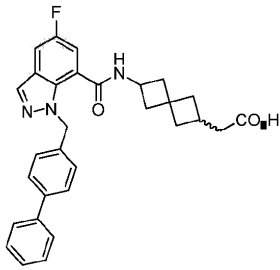
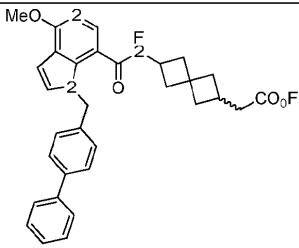
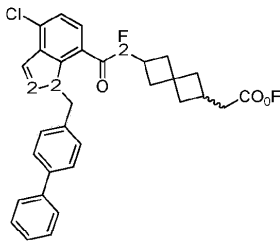
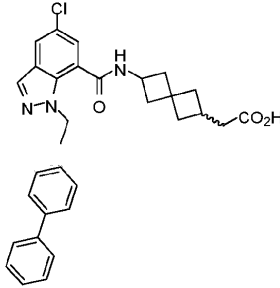
Стадия 1. Получение (рац)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамид.

В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 экв., пример 100, стадия 2), HATU (1,3 экв.) и DMF (0,05 M). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали промежуточным соединением К (1,5 экв.), а затем основанием Хунига (4,0 экв.), и перемешивали при 22°C в течение 16 ч. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь наносили прямо на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

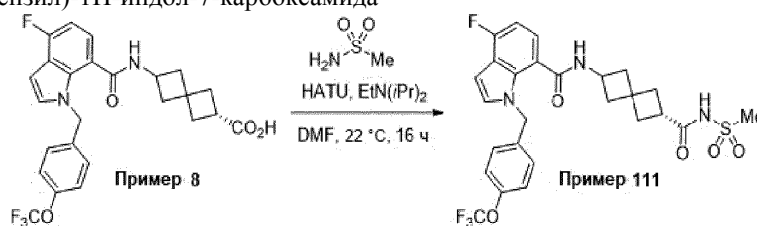
Стадия 2. Получение (рац)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты.

В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (рац)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамид (1,0 экв.) и этанол (0,03 M). Затем, к этому раствору добавляли 6 M водный раствор гидроксида натрия (170 экв.), и нагревали полученную смесь при 80°C в течение 3 суток. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали успешное формирование целевого продукта. Затем, реакционную смесь нейтрализовали добавлением 6 M водного раствора HCl, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума, наносили прямо на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 497 (M+1)⁺. Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 106. Проводили ре-

акции с использованием промежуточного соединения К на стадии 1 и соответствующего промежуточно-го индольного или индазольного соединения, которое меняли, как представлено ниже.

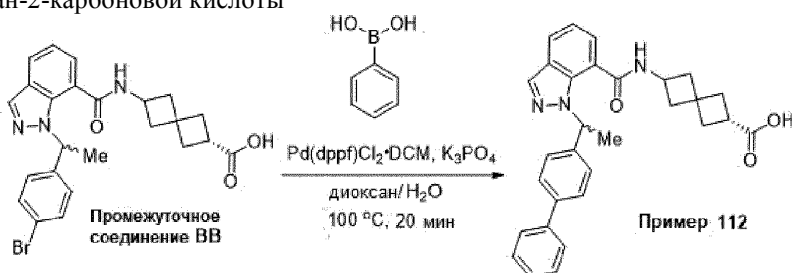
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 107	 <p><i>(rac)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	497,56	498 (M+1) ⁺
Пример 108	 <p><i>(rac)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1<i>H</i>пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	509,60	510 (M+1) ⁺
Пример 109	 <p><i>(rac)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	514,02	514 (M+1) ⁺
Пример 110	 <p><i>(rac)</i>-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	514,02	514 (M+1) ⁺

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

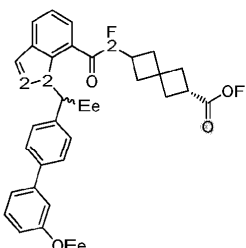
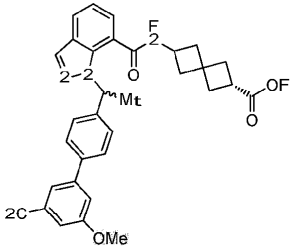
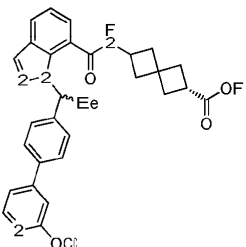
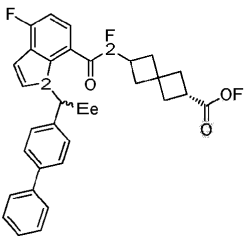


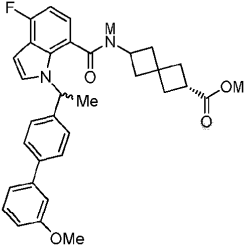
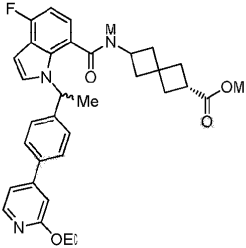
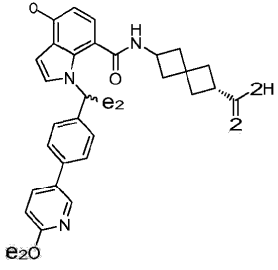
В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли пример 8 (1,0 экв.), HATU (1,5 экв.), метансульфонамид (1,2 экв.) и DMF (0,11 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 2 мин, а затем обрабатывали основанием Хунига (4,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь гасили добавлением 1 М водного раствора HCl, дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученный в результате неочищенный продукт сначала очищали методом прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-100% EtOAc в гексанах. Путем дальнейшей очистки методом обращеннофазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа, элюируя градиентом 20%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой, получали указанное в заголовке соединение. LCMS (ESI⁺): 568 (M+1)⁺.

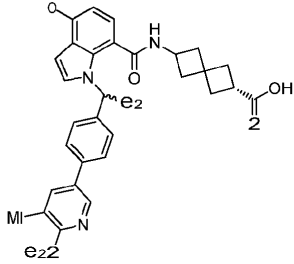
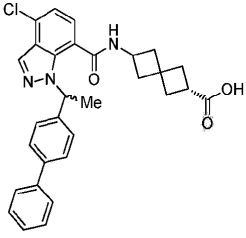
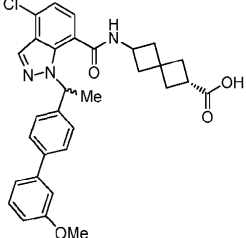
Пример 112. Получение (S_a)-6-(1-((рац)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

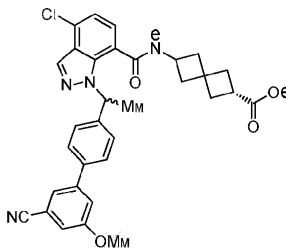
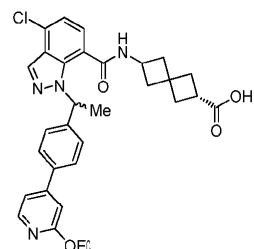


Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение BB (1,0 экв.), фенолбороновую кислоту (1,2 экв., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,1 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 480 (M+1)⁺. Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 112. Проводили реакции с использованием либо промежуточного соединения BB (примеры 113, 114 и 115), либо промежуточного соединения CC (примеры 121, 122, 123 и 124), либо промежуточного соединения DD (примеры 116, 117, 118, 119 и 120), и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты.

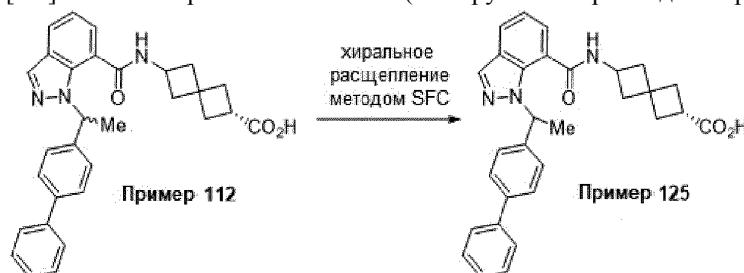
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 113	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	509,60	510 (M+1) ⁺
Пример 114	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	534,61	535 (M+1) ⁺
Пример 115	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	524,61	525 (M+1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 116	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	496,58	519 (M+Na) ⁺

Пример 117	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	526,60	549 (<i>M</i> + <i>Na</i>) ⁺
Пример 118	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	541,62	542 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 119	 <p>(<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((<i>rac</i>)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	527,59	528 (<i>M</i> +1) ⁺

<p>Пример 120</p>	 <p><i>(S)</i>-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3ил)фенил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	562,03	562 (M+1) ⁺
<p>Пример 121</p>	 <p><i>(S)</i>-6-(1-((<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	514,02	537 (M+Na) ⁺
<p>Пример</p>	<p>Структура и название</p>	MW	MS (ESI+)
<p>Пример 122</p>	 <p><i>(S)</i>-6-(4-хлор-1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	544,04	566 (M+Na) ⁺

<p>Пример 123</p>	 <p><i>(S_a)-6-(4-хлор-1-((pau)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	569,05	569 (M+1) ⁺
<p>Пример 124</p>	 <p><i>(S_a)-6-(4-хлор-1-((pau)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	559,06	559 (M+1) ⁺

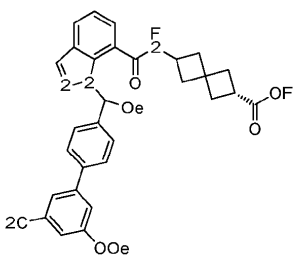
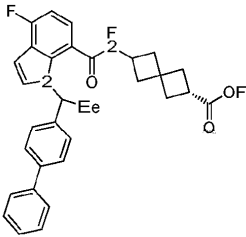
Пример 125. Получение *(S_a)-6-(1-((R) или (S)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты* (элюируемый первым диастереоизомер)

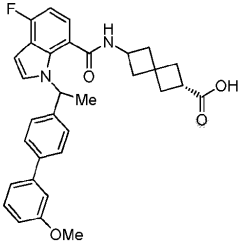
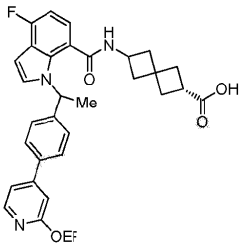
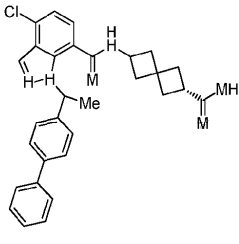


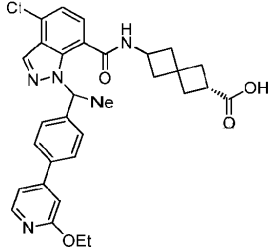
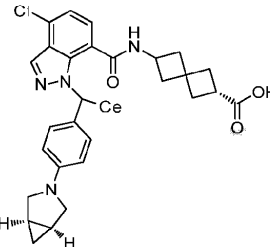
Диастереоизомерное соединение, пример 112, расщепляли на два диастереоизомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac IA (5 мкм, 10×250 мм), элюируя 55% изопропанолом со скоростью потока 10 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 2,8 мин, и элюируемый вторым пик - 6,2 мин.

Элюируемый первым диастереоизомер, пример 125, был определен как диастереоизомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI⁺): 480 (M+1)⁺.

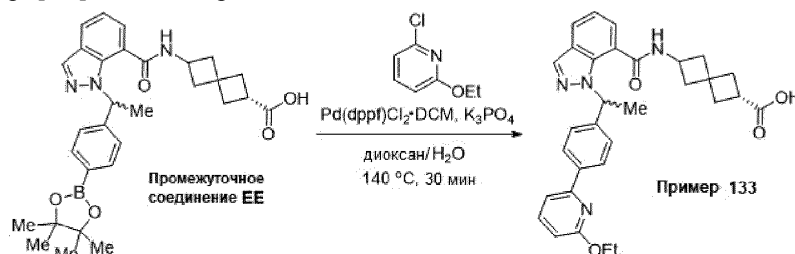
Соединения в последующей таблице расщепляли методом SFC аналогичным образом, как и пример 125. В данных случаях, более активным диастереоизомером являлся пик, элюируемый первым.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 126	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	534,61	535 (M+1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 127	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	496,58	519 (M+Na) ⁺

<p>Пример 128</p>	 <p><i>(S_a)-6-(4-фтор-1-((R) или (S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	526,60	549 (M+Na) ⁺
<p>Пример 129</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((R) или (S)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	541,62	542 (M+1) ⁺
<p>Пример</p>	<p>Структура и название</p>	<p>MW</p>	<p>MS (ESI⁺)</p>
<p>Пример 130</p>	 <p><i>(S_a)-6-(1-((R) или (S)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</i></p>	514,02	537 (M+Na) ⁺

<p>Пример 131</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>559 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>559,06</p>
<p>Пример 132</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>))-1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	<p>519 (<i>M</i>+1)⁺</p> <p>519,04</p>

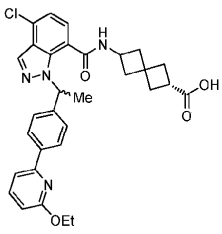
Пример 133. Получение (*S_a*)-6-(1-((рац)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



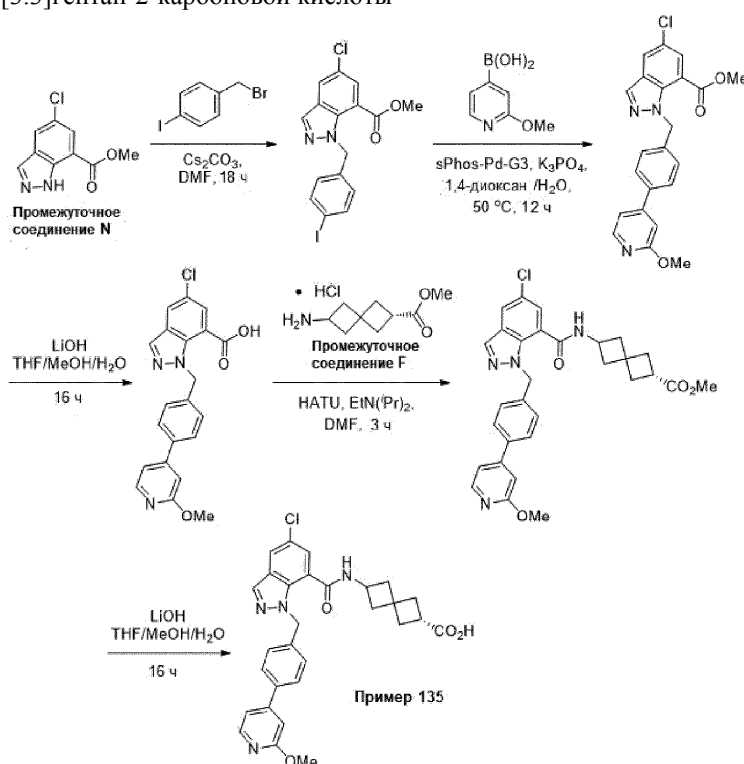
Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли промежуточное соединение **EE** (1,0 экв.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,5 экв., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-дихлорметан (0,1 экв., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 экв.) и диоксан (0,10 М).

Флакон нагревали до 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 525 (*M*+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 133. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения **FF** вместо промежуточного соединения **EE**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 134	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>rac</i>)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	559,06	559 (M+1) ⁺

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



Стадия 1. Получение метил-5-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, промежуточное соединение N (1,0 экв.) и карбонат цезия (3 экв.) суспендировали в DMF (0,63 M). Полученную суспензию охлаждали до 0°C, а затем в течение 5 мин порциями добавляли 1-(бромметил)-4-йодбензол (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C в течение 18 ч. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой Celite. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде красного масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2. Получение метил-5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

В толстостенную реакционную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой и завинчивающейся тефлоновой крышкой, добавляли метил-5-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (1,2 экв.) и катализатор sPhos-Pd-G2 (0,1 экв., Strem, CAS#1375325-64-6). Затем, сосуд вакуумировали и обратно заполняли N₂. Добавляли 2 M водный рас-

твор K_3PO_4 (4 экв.) и диоксан (0,14 М). Сосуд плотно герметизировали и нагревали при $50^\circ C$ в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до $22^\circ C$, вливали в воду и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Стадия 3. Получение 5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты.

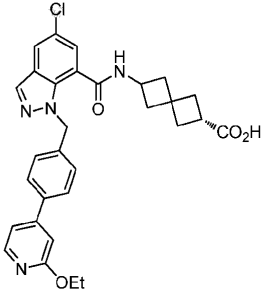
В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,15 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при $22^\circ C$ в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в трет-бутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение (S_a)-метил-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

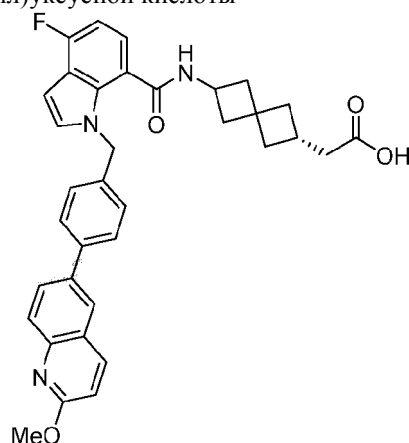
В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоновую кислоту (1 экв.), промежуточное соединение F (1,2 экв.) и NATU (1,5 экв.) в DMF (0,22 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 экв.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при $22^\circ C$ в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли трет-бутилметиловым эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и солевым раствором. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 5. Получение (S_a)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (S_a)-метил-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 экв.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 экв.), и перемешивали полученный раствор при $22^\circ C$ в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 экв.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бежевого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в трет-бутилметиловом эфире получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ESI+): 531 (M+1)⁺. Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 135, заменяя (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту на стадии 2 коммерчески доступными бороновыми кислотами.

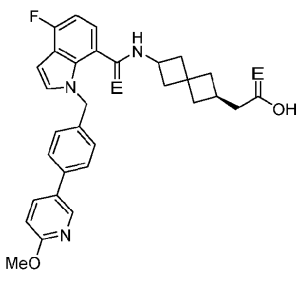
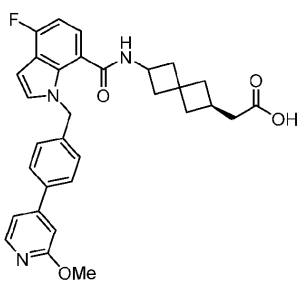
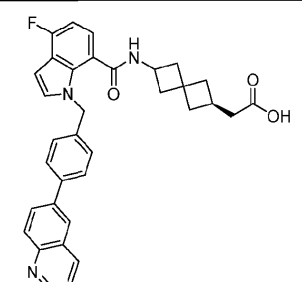
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 136	 <p>(<i>S</i>)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	545,03	545 (M+1) ⁺

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

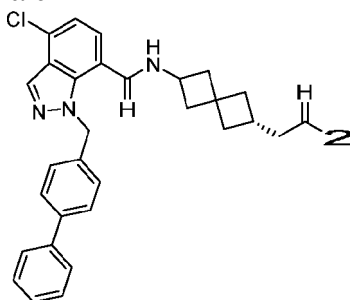


Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 45, используя промежуточное соединение КК вместо промежуточного соединения R и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту, при температурах в диапазоне 100-130°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе. LCMS (ESI+): 578 (M+1)⁺.

Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, используя промежуточное соединение LL вместо промежуточного соединения КК и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту.

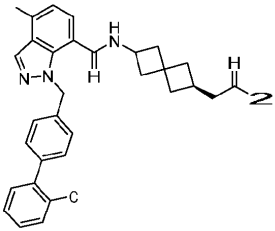
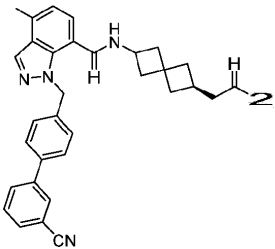
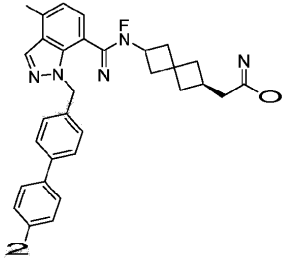
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 138	 <p>(<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	527,59	528 (M+1) ⁺
Пример 139	 <p>(<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	527,59	528 (M+1) ⁺
Пример 140	 <p>(<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	577,65	578 (M+1) ⁺

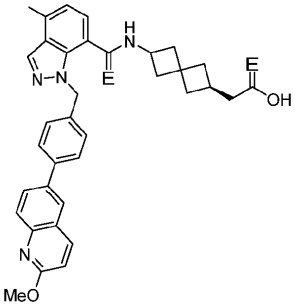
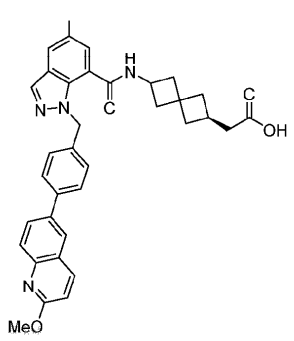
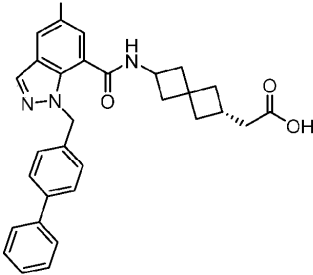
Пример 141. Получение (*S_a*)-2-(6-(1-(1-[1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



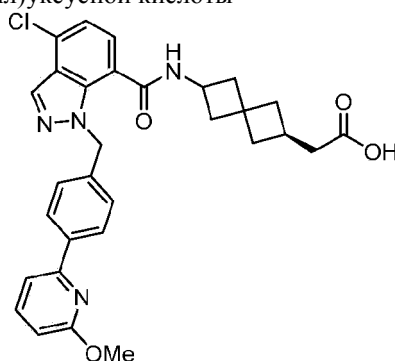
Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 78. Проводили реакции с использованием промежуточного соединения ММ и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой или сложного пинаколового эфира бороновой кислоты. LCMS (ESI⁺): 514 (M+1)⁺.

Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя промежуточное соединение NN, промежуточное соединение OO или промежуточное соединение PP вместо промежуточного соединения MM.

<p>Пример 143</p>	 <p><i>(R_a)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</i></p>	532,01	532 (M+1) ⁻
<p>Пример</p>	<p>Структура и название</p>	MW	MS (ESI+)
<p>Пример 144</p>	 <p><i>(R_a)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</i></p>	539,03	539 (M+1) ⁻
<p>Пример 145</p>	 <p><i>(R_a)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</i></p>	539,03	539 (M+1) ⁻

Пример 146	 <p>(<i>R_a</i>)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	595,09	595 (M+1) ⁻
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 147	 <p>(<i>R_a</i>)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	595,09	595 (M+1) ⁻
Пример 148	 <p>(<i>S_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	514,02	514 (M+1) ⁻

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

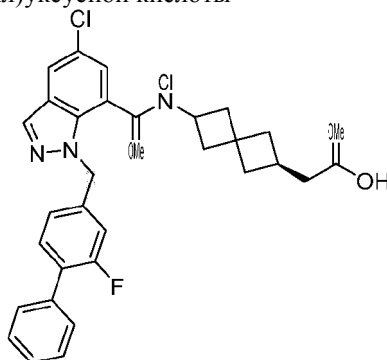


Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 83, используя промежуточное соединение QQ вместо промежуточного соединения AA и соответствующий коммерчески доступный (гетеро)арилгалогенид, при температурах в диапазоне 100-150°C и с продолжительностью 10-30 мин в микроволновом реакторе. LCMS (ESI⁺): 545 (M+1)⁺.

Соединение в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя промежуточное соединение RR вместо промежуточного соединения QQ.

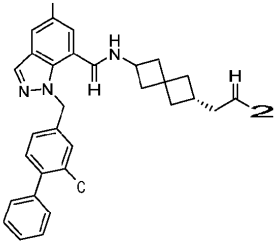
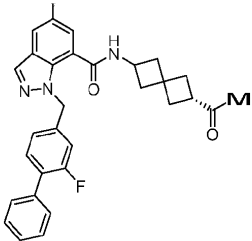
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 150	<p>(R_a)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	527,59	528 (M+1) ⁺

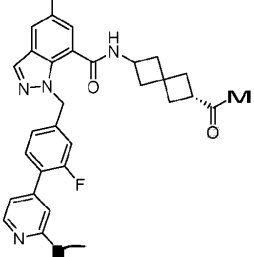
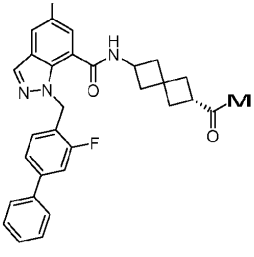
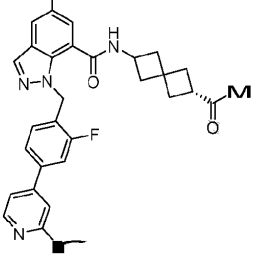
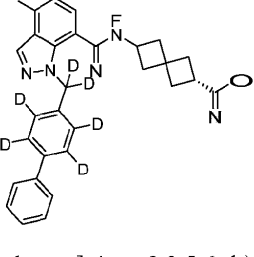
Пример 151. Получение (R_a)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



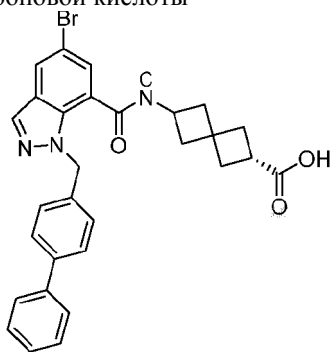
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 141, используя промежуточное соединение SS вместо промежуточного соединения MM и соответствующей коммерчески доступную бороновую кислоту или сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты. LCMS (ESI): 532 (M+1)⁺.

Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя промежуточное соединение TT, промежуточное соединение UU, промежуточное соединение W или промежуточное соединение XX вместо промежуточного соединения SS.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 152	 <p data-bbox="448 651 1086 763"><i>(S)</i>-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	532,01	532 (M+1) ⁻
Пример 153	 <p data-bbox="448 1086 1086 1198"><i>(S)</i>-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Hиндазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	517,98	518 (M+1) ⁻
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)

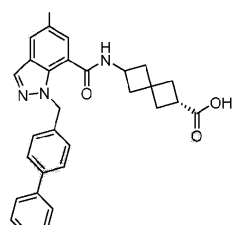
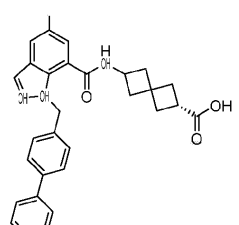
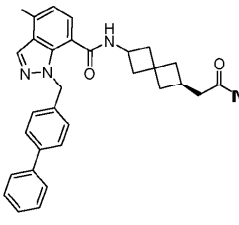
<p>Пример 154</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	549,00	549 (<i>M</i> +1) ⁻
<p>Пример 155</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	517,98	518 (<i>M</i> +1) ⁻
<p>Пример 156</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	549,00	549 (<i>M</i> +1) ⁻
<p>Пример 157</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-((1,1'-бифенил)-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂-4-хлор-1<i>H</i>индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	506,03	506 (<i>M</i> +1) ⁻

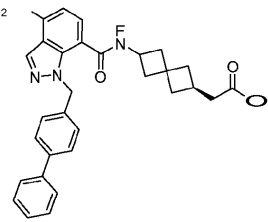
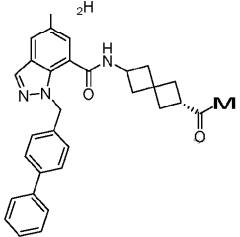
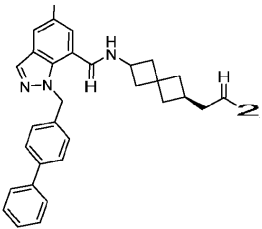
Пример 158. Получение (S_a)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

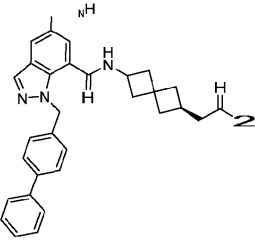
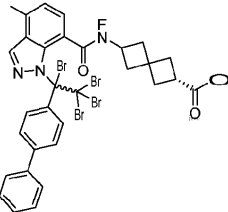
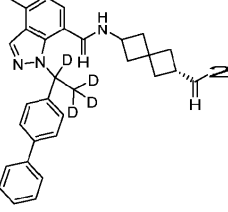


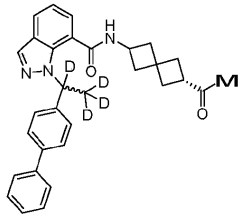
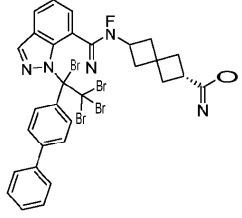
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 93, начиная со стадии 3, используя промежуточное соединение YY вместо 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоновой кислоты и соответствующий амин. LCMS (ESI⁺): 544 (M+1)⁺.

Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя промежуточное соединение ZZ, промежуточное соединение aaa или промежуточное соединение bbb вместо промежуточного соединения YY и соответствующий амин.

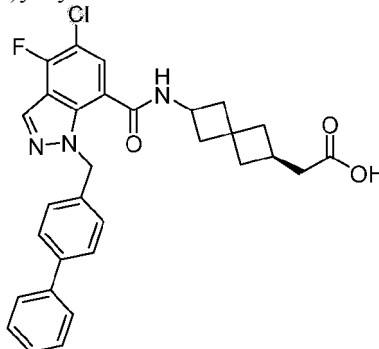
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 159	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	495,6	496 (M+1) ⁺
Пример 160	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	479,6	480 (M+1) ⁺
Пример 161	 <p>(<i>R</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	509,6	510 (M+1) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)

Пример 162	 <p>(<i>R</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	545,48	546 (M+) ⁺
Пример 163	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	531,55	532 (M+) ⁺
Пример 164	 <p>(<i>R</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	509,60	510 (M+) ⁺
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)

<p>Пример 165</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота</p>	545,58	546 (<i>M</i> +1) ⁺
<p>Пример 166</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-(<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-<i>d</i>₄)-4хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	518,04	540 (<i>M</i> +23) ⁻
<p>Пример 167</p>	 <p>(<i>S</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-<i>d</i>₄)-4хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	518,04	516 (<i>M</i> -1) ⁻
<p>Пример</p>	<p>Структура и название</p>	<p>MW</p>	<p>MS (ESI⁺)</p>

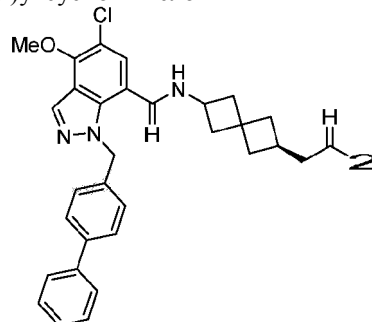
<p>Пример 168</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(<i>p<sub>ent</sub></i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-д₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	483,6	506 (M+23) ⁻
<p>Пример 169</p>	 <p>(<i>S_a</i>)-6-(1-(<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-д₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	483,6	516 (M+23) ⁻

Пример 170. Получение (*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



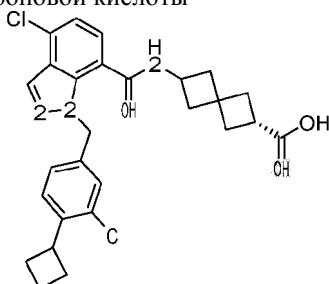
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и пример 93, но используя промежуточное соединение ее вместо промежуточного соединения N на стадии 1 и заменяя промежуточное соединение F на стадии 3 промежуточным соединением (*R_a*)-L. LCMS (ESI⁺): 532 (M+1)⁺.

Пример 171. Получение (*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



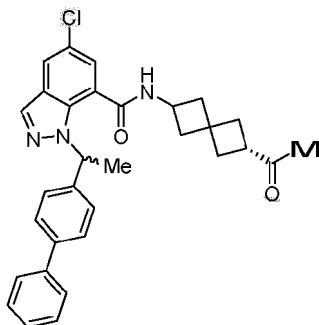
Указанное в заголовке соединение представляет собой побочный продукт, полученный в процессе гидролиза на стадии 2 Примера 170, в результате включения метоксигруппы и замены хлора в процессе синтеза Примера 170. LCMS (ESI⁺): 544 (M+1)⁺.

Пример 172. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



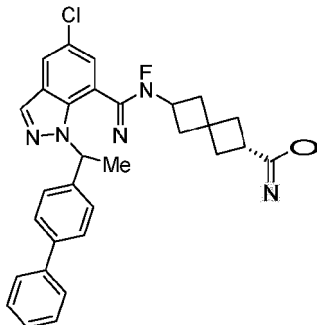
Следующие соединения получали аналогичным образом, как и пример 93, заменяя продукт стадии 1, метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилат, промежуточным соединением fff. LCMS (ESI+): 496 (M+1)⁺.

Пример 173. Получение (S_a)-6-(1-((рац)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



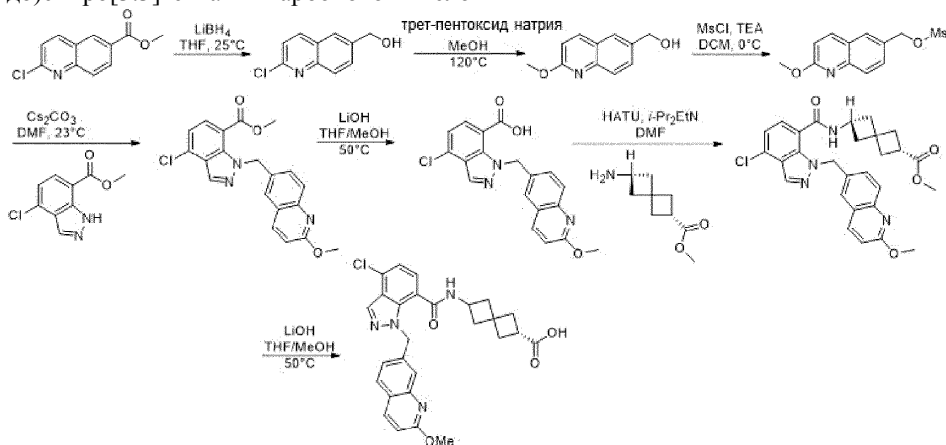
Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и пример 112, используя промежуточное соединение ggg вместо промежуточного соединения BB и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту. LCMS (ESI+): 514 (M+1)⁺.

Пример 174. Получение (S_a)-6-(1-((R) или (S))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Рацемическое соединение пример 173 расщепляли методом SFC аналогичным образом, как и пример 125, с получением указанного в заголовке соединения в качестве элюируемого вторым пика, который был определен как диастереоизомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI+): 514 (M+1)⁺.

Пример 175. Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение (2-хлорхинолин-6-ил)метанола.

К раствору метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата в THF (200 мМ) охлажденному на бане со льдом, добавляли 95% боргидрид лития (2 М, 2 экв.), а затем перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Полученную смесь гасили добавлением нас. водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты дополнительно промывали нас. водн. NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Получение (2-метоксихинолин-6-ил)метанола.

К раствору (2-хлор-6-хинолил)метанола в MeOH (200 мМ) во флаконе для микроволновой обработки добавляли трет-пентоксид натрия (1 экв.), и обрабатывали полученную смесь при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе Biotage.

Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и наносили остаток на предварительный картридж с использованием DCM. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 0-45% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 40% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (2-метоксихинолин-6-ил)метилметансульфоната.

К холодному раствору (2-метокси-6-хинолил)метанола в DCM (300 мМ), перемешанному на бане со льдом, добавляли мезилхлорид (1,1 экв.) и TEA (1,14 экв.), и перемешивали на охлаждающей бане в течение 1 ч. После этого, смесь гасили добавлением 0,1 М HCl и экстрагировали DCM (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжеватого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксилата.

К раствору (2-метокси-6-хинолил)метилметансульфоната и метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата (1 экв.) в DMF (275 мМ), охлажденному на бане со льдом, добавляли карбонат цезия (1 экв.), и перемешивали на бане со льдом в течение 30 мин, а затем при 23°C в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой (3 объема) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты концентрировали в условиях вакуума, и наносили полученный остаток на предварительный картридж с использованием DCM. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 5-40% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 25% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты

К суспензии метил-4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (100 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 2 экв.) и нагревали до 50°C в течение 18 ч. Этот раствор концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органических растворителей. Полученную суспензию подкисляли добавлением HCl (1 М, 2,9 экв.) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. Получение метил-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

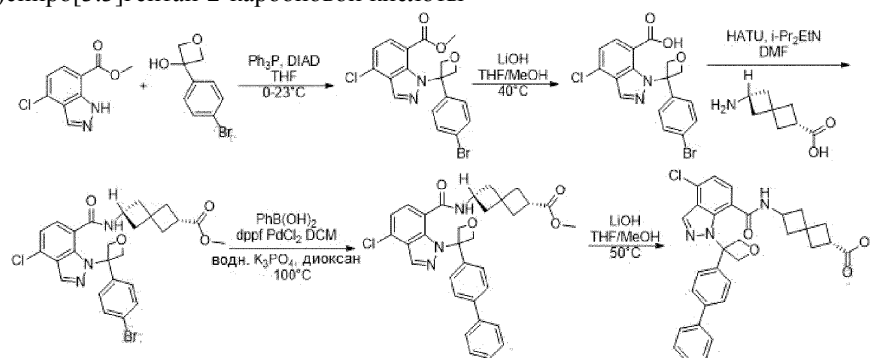
К раствору 4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбоновой кислоты в DMF (230 мМ) добавляли HATU (1,2 экв.), и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 мин. После этого, полученный раствор обрабатывали метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилатом (1,1 экв., HCl) и основанием Хунига (202,20 мг, 3 экв.), и перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Из смеси выпадало в осадок белое

твердое вещество. Полученную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с использованием DCM, а затем очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя 0-60% EtOAc в гексанах, а затем 100% EtOAc. Фракции основного пика, элюируемого при 54% EtOAc, и "хвосты" объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 7. Получение 6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

К раствору метил-2-[[4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (50 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 2 экв.), а затем нагревали до 50°C в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органического растворителя и разбавляли водой, а затем подкисляли до pH 1 добавлением HCl (1 М) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой твердой пены. LCMS (ESI+): 505 (M+1)⁺.

Пример 176. Получение (S_a)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение метил-1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата.

К раствору метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата, 3-(4-бромфенил)оксетан-3-ола (AstaTech, cat# 32910, 2 экв.) и трифенилфосфина (2,25 экв.) в THF (200 мМ), охлажденному на бане со льдом, добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,1 экв.), и перемешивали холодным в течение 10 мин, а затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 13% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Получение 1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоновой кислоты.

К раствору метил-1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (70 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 3 экв.), и перемешивали при 23°C в течение 4 ч, а затем нагревали до 40°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество подкисляли добавлением HCl (1 М, 300 мкл), а затем распределяли между водой и EtOAc (2×).

Объединенные экстракты концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде золотистого остатка.

Стадия 3. Получение метил-6-(1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

К раствору 1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбоновой кислоты, метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,4 экв.) и HATU (1,4 экв.) в DMF (130 мМ) добавляли основание Хунига (3 экв.), и перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Полученную смесь распределяли между водой и EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 42% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4. Получение метил-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

К дегазированному раствору метил-2-[[1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата, фенилбороновой кислоты (1 экв.) и dppf PdCl₂ DCM (0,1 экв.) в диоксане (70 мМ) добавляли фосфат калия (2 М, 3 экв.) и обрабатывали при 100°C в течение

15 мин в микроволновом реакторе Biotage. Полученную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием C18 картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 10-80% ACN в воде, содержащей 0,1% HCO₂H. Фракции основного пика, элюируемого при 80% ACN, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5. Получение 6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты.

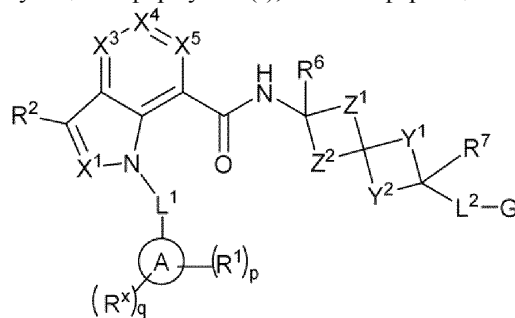
К раствору метил-2-[[4-хлор-1-[3-(4-фенилфенил)оксетан-3-ил]индазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (70 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 4 экв.) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органического растворителя, подкисляли добавлением HCl (1 М, 4 экв.), а затем повторно концентрировали в условиях вакуума до получения твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в DMSO и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 10-100% ACN в воде, содержащей 0,1% HCO₂H. Фракции основного пика, элюируемого при 90% ACN, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (EST+): 542 (M+)⁺.

Предусмотрено, что варианты осуществления, описанные выше, являются только иллюстративными и специалисты настоящей области техники будут признавать или будут способны установить с применением не более чем рутинных экспериментов, различные эквиваленты конкретных соединений, веществ и процедур. Все такие эквиваленты рассматриваются как находящиеся в пределах объема заявленного объекта изобретения и охватываются приложенной формулой изобретения.

Тогда как варианты осуществления по настоящему раскрытию были показаны и описаны в настоящем изобретении, специалистам настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Различные вариации, изменения и замещения теперь будут понятны специалистам настоящей области техники без отклонения от настоящего раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы по отношению к вариантам осуществления настоящего описания, раскрытых в настоящем описании, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего раскрытия. Предусмотрено, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего раскрытия и что способы и структуры находятся в пределах объема такой формулы изобретения и охватываются их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (I),

где X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой CR⁵;

L¹ представляет собой -(CR^b)_t-;

кольцо A представляет собой C₆-C₁₀ арил;

R¹ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, гетероцикл, C₆-C₁₀ арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y; где циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, каждый независимо, необязательно являются дейтерированными; или

два R¹ заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, которые представляют собой=N-, причем ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y;

каждый R^y независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, гетероцикл, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -CN, -C(O)R¹¹ или -C(O)NR⁸R⁹;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;
 R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$ или C_1 - C_6 галогеналкил;
 R^6 представляет собой водород;
 R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил;
каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, дейтерированный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероцикл;
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;
 Y^1 и Y^2 , каждый, представляют собой $-(CR^a_2)_n$;
 Z^1 и Z^2 , каждый, представляют собой $-CR^a_2$;
 L^2 представляет собой $-(CR^c_2)_m$;
 G представляет собой $-C(O)OR^{12}$ или $-1H$ -тетразолил;
 R^{12} выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;
каждый R^a независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;
каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно дейтерированный C_1 - C_6 алкил;
каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;
 R^d представляет собой алкил;
 m представляет собой 0 или 1;
каждый n представляет собой 1;
 p представляет собой 1;
 q представляет собой 0 или 1 и
 t представляет собой 1;

где "гетероцикл" представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

"гетероарил" представляет собой 5-7-членную ароматическую моноциклическую или 9- или 10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо, каждое из которых содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, галоген, $-OR^8$ или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный C_1 - C_6 алкил и

каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, дейтерированный C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероцикл.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

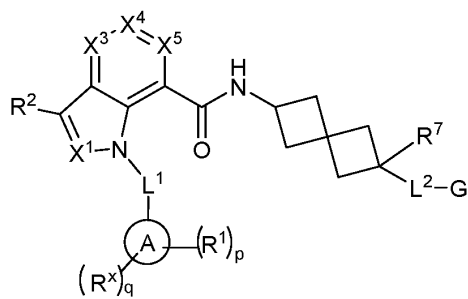
где каждый R^y независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$ или $-CN$;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил и

каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий.

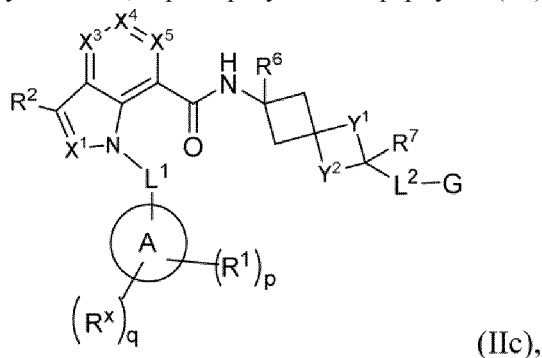
4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой $-CR^b_2$ - и каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий.

5. Соединение по любому из пп.1-3, характеризующееся формулой (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль,

причем L^1 представляет собой $-CR^b_2-$ и каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий.

6. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой CR^5 ;

R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген, $-OR^8$ или C_1-C_6 галогеналкил и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, дейтерированный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероцикл.

7. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой CH .

8. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой N .

9. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль,

где один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген, $-OR^8$ или C_1-C_6 галогеналкил, а оставшийся из R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, дейтерированный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил или гетероцикл.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^3 или R^4 представляет собой галоген, а другой из R^3 и R^4 , если присутствует, представляет собой водород и R^5 представляет собой водород.

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

где R^1 представляет собой C_6-C_{10} арил или гетероарил, причем арил и гетероарил, каждый независимо, являются необязательно дейтерированным и необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^y ;

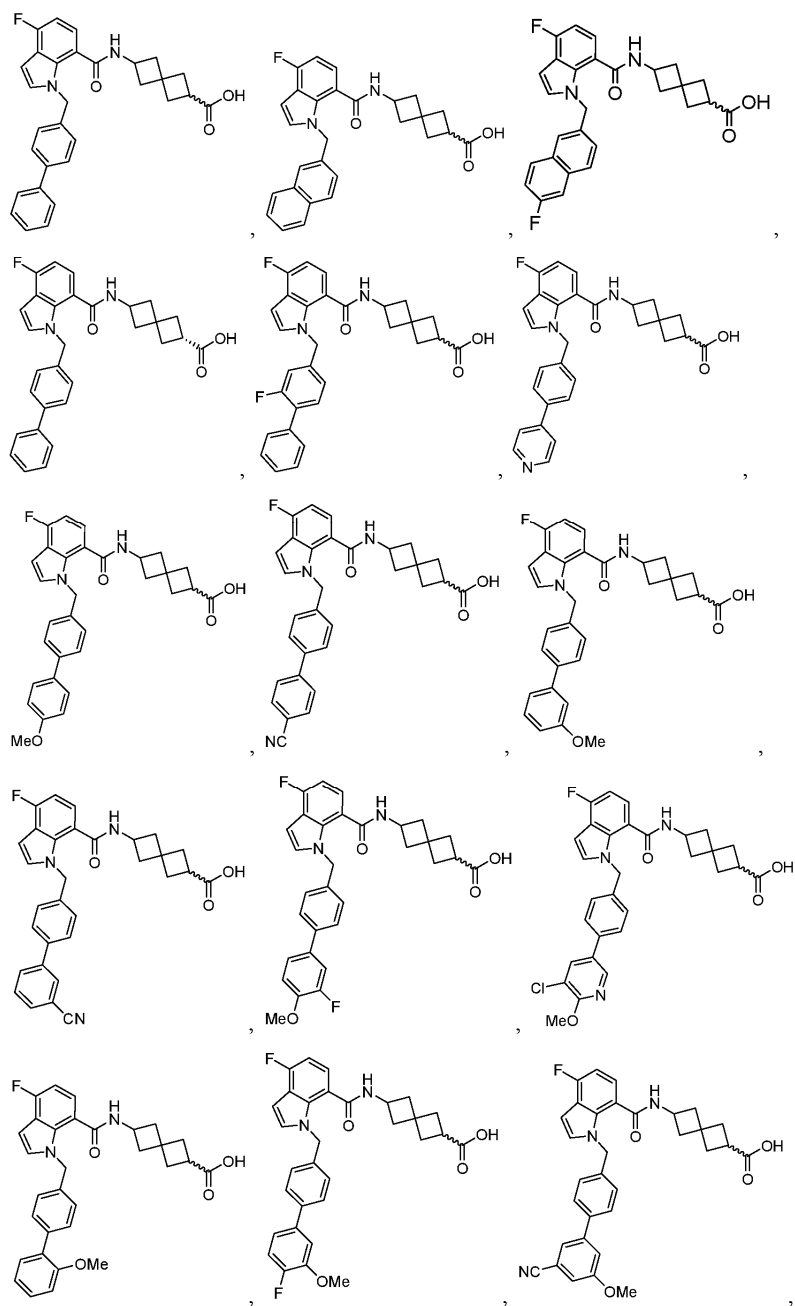
каждый R^y независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, гетероцикл, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$ или $-C(O)NR^8R^9$ и

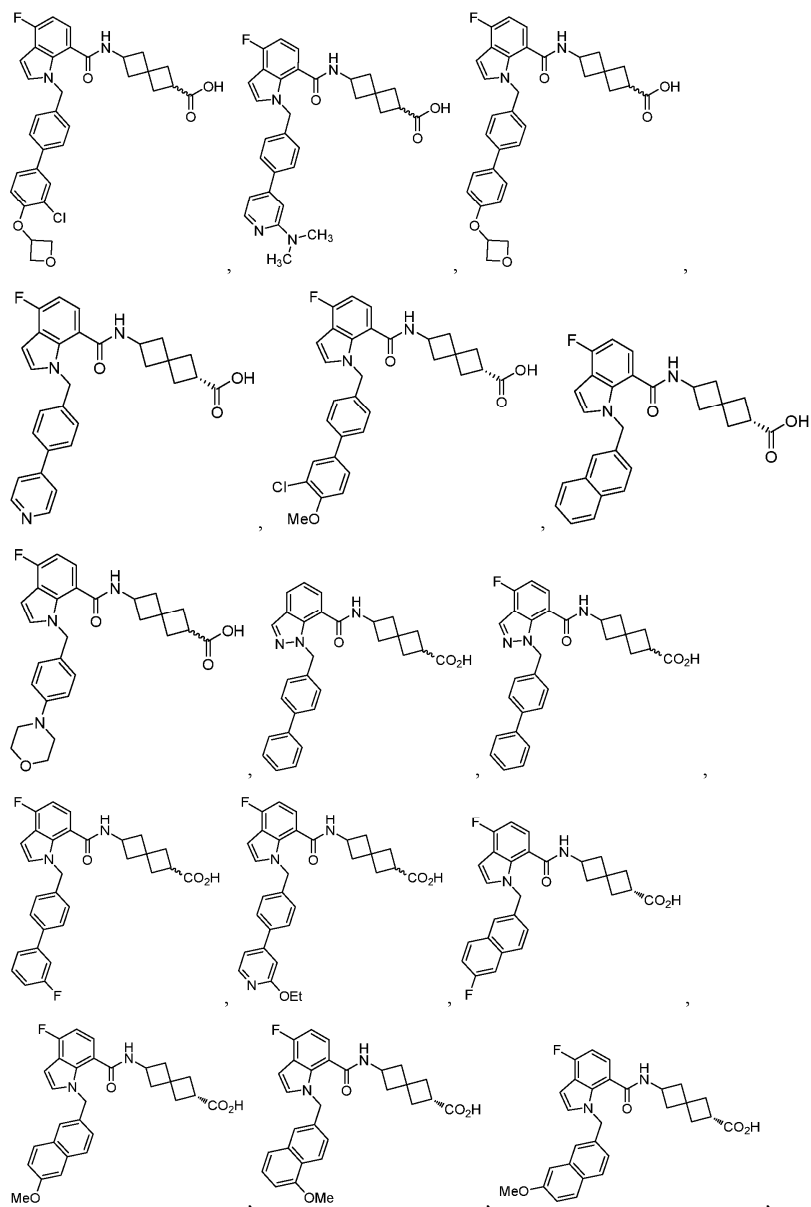
каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, дейтерированный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил или гетероцикл.

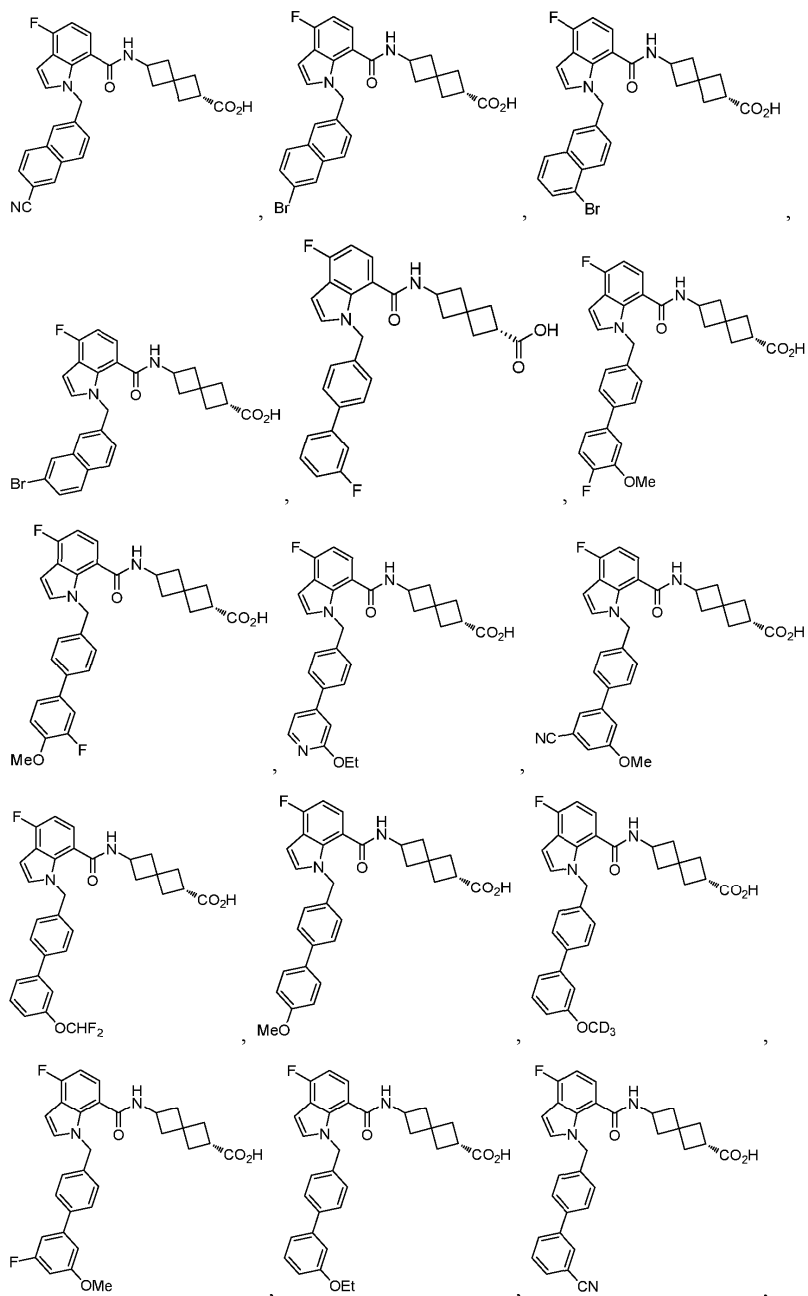
12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой фенил и R^1 представляет собой фенил.

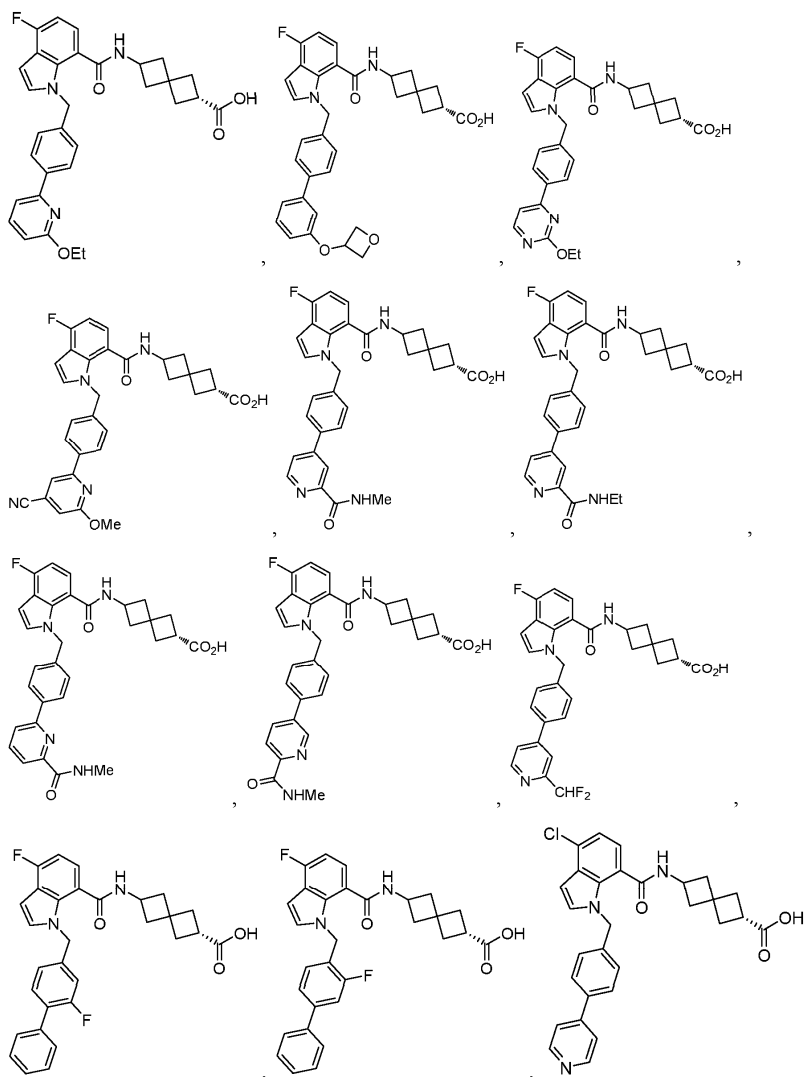
13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой водород или дейтерий.

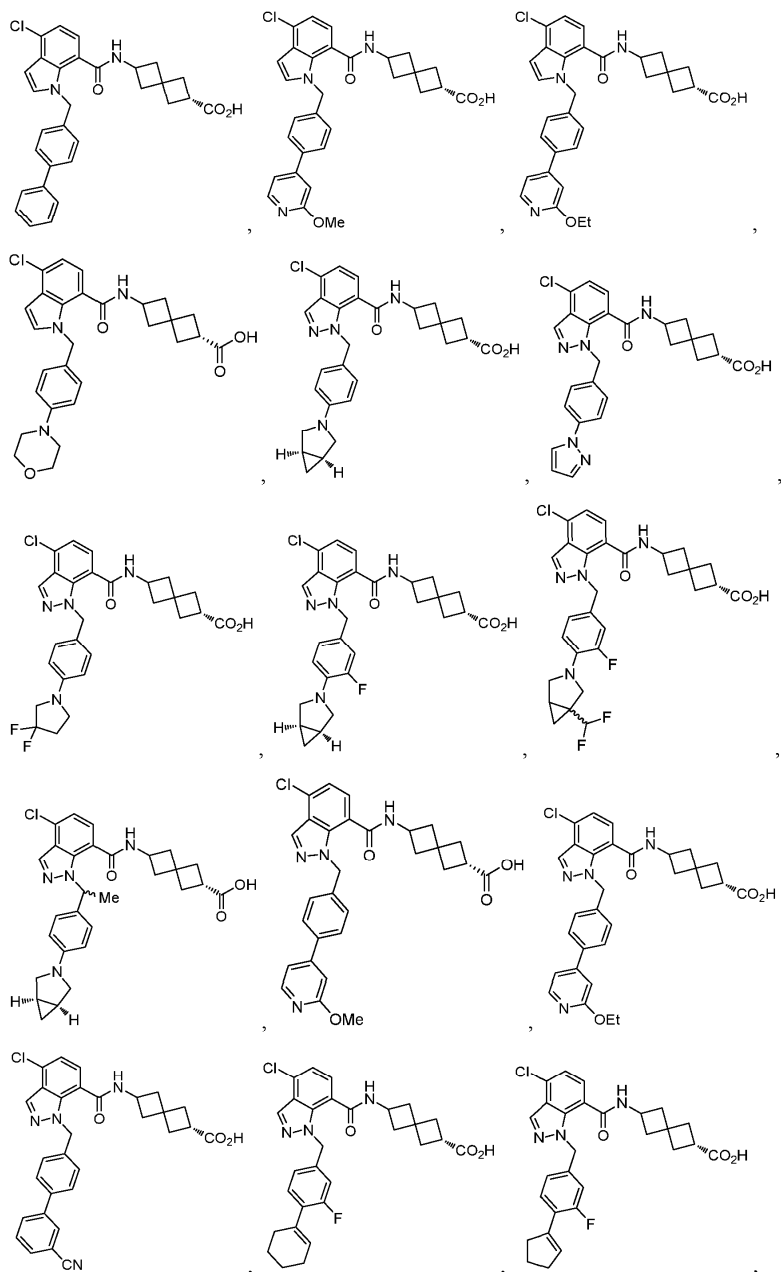
14. Соединение по п.1, где соединение выбрано из

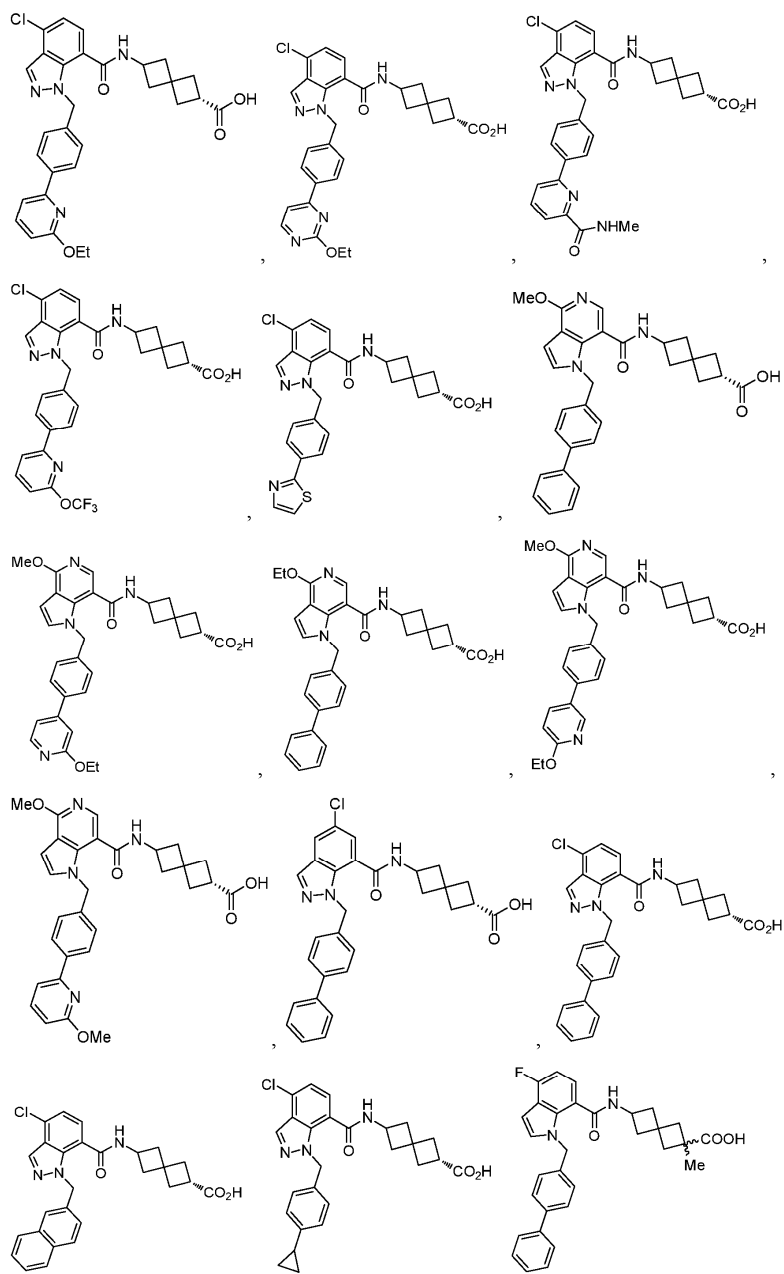


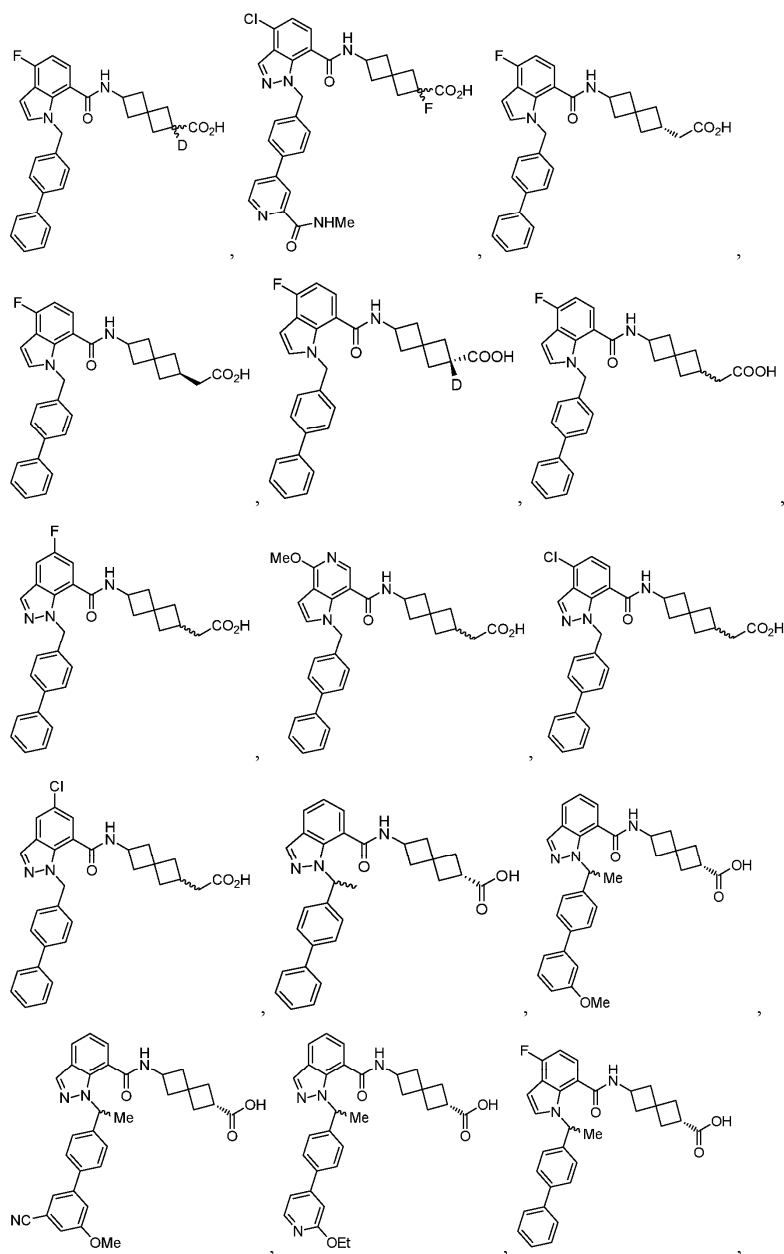


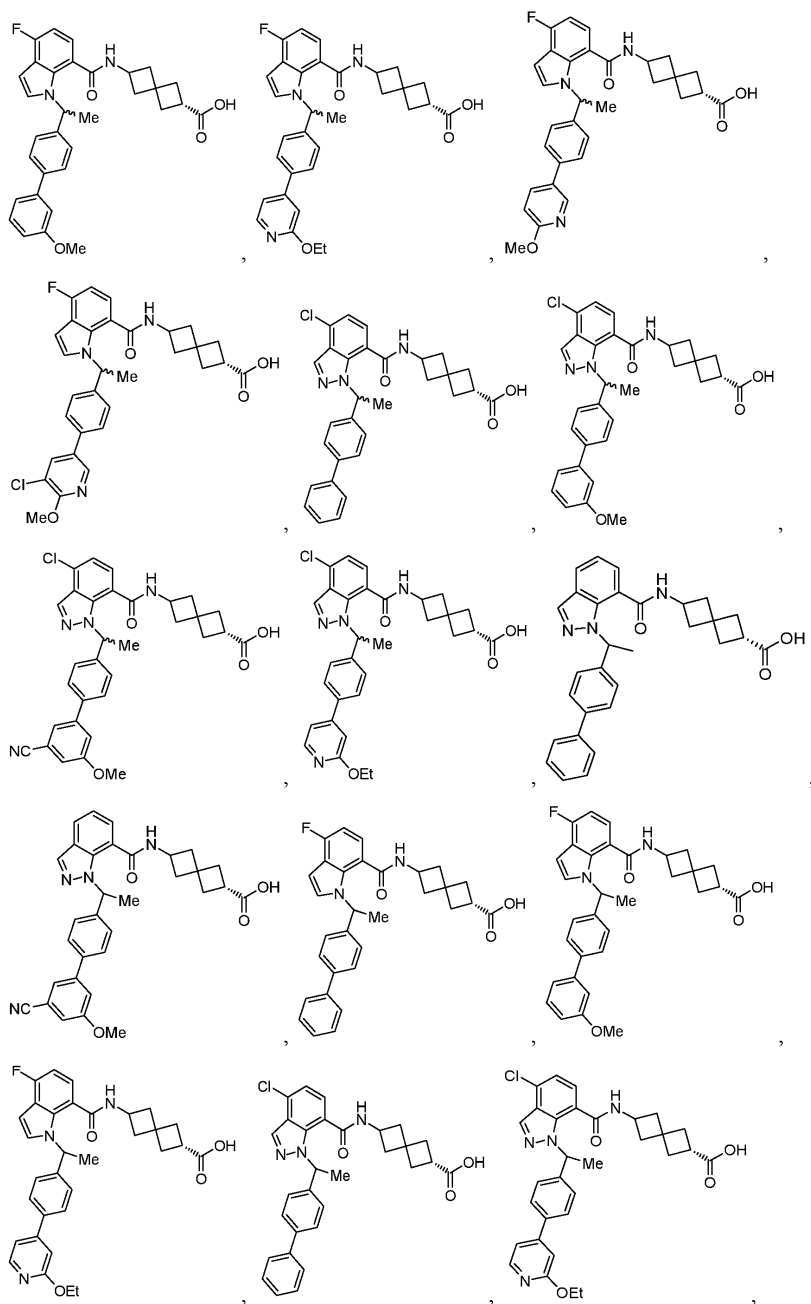


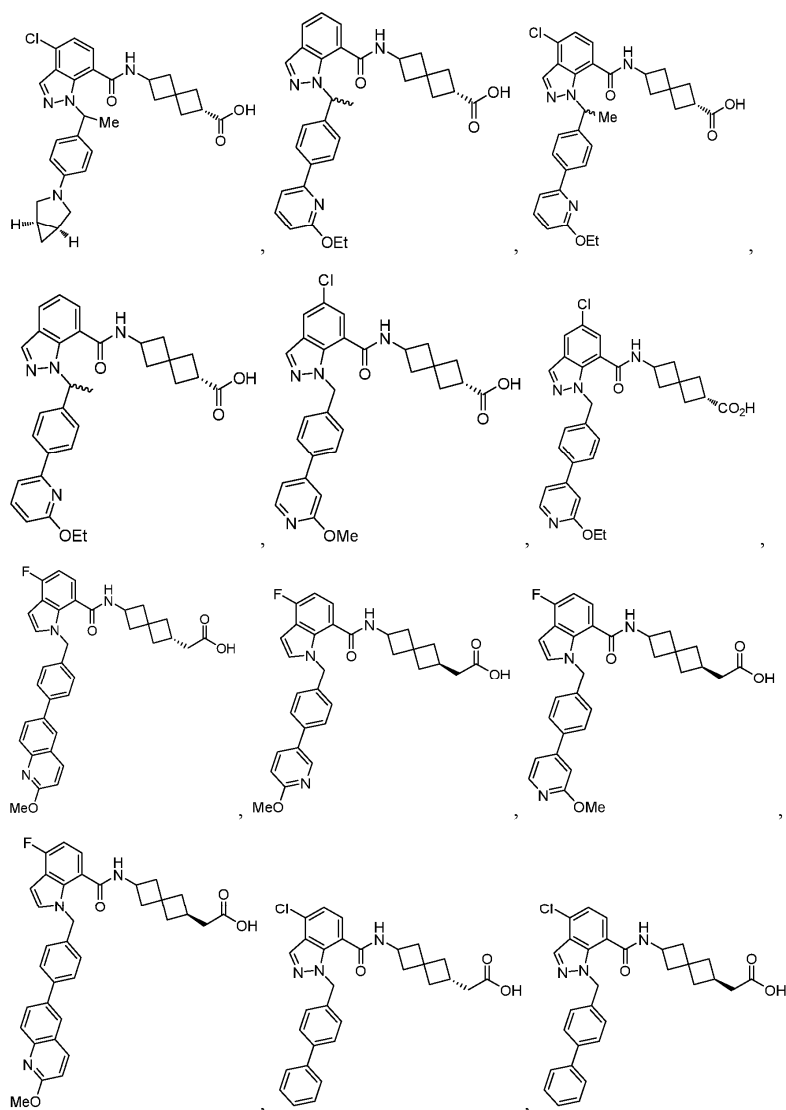


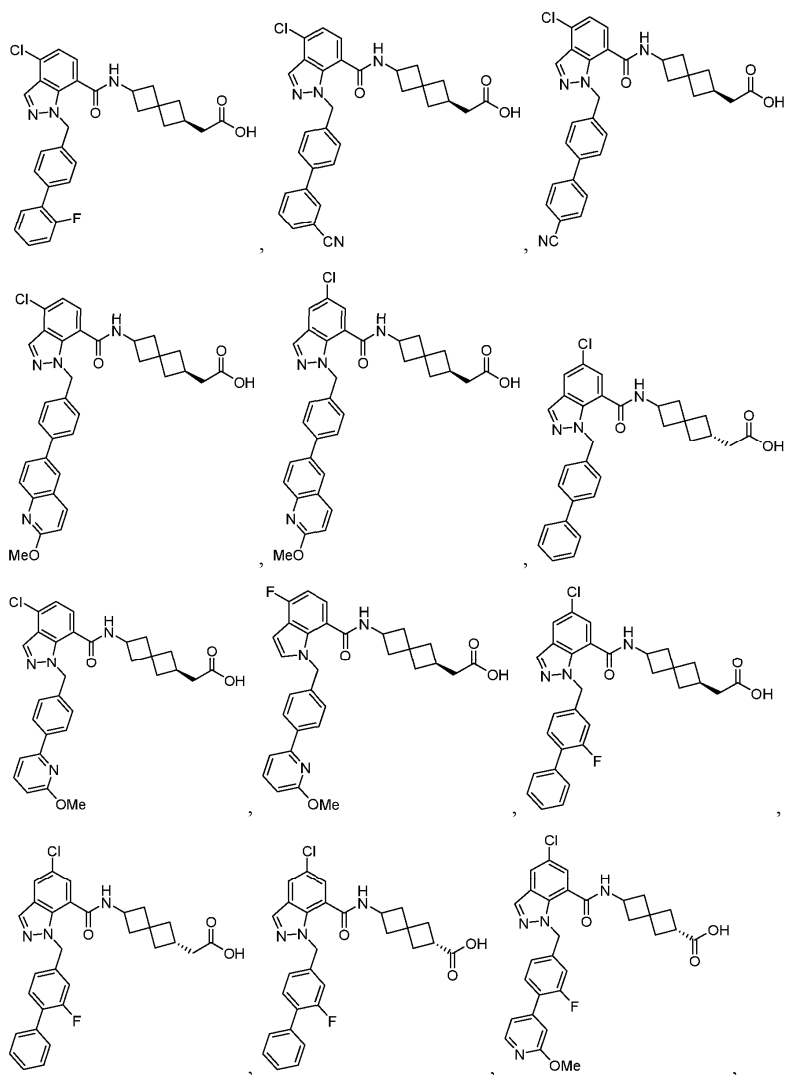


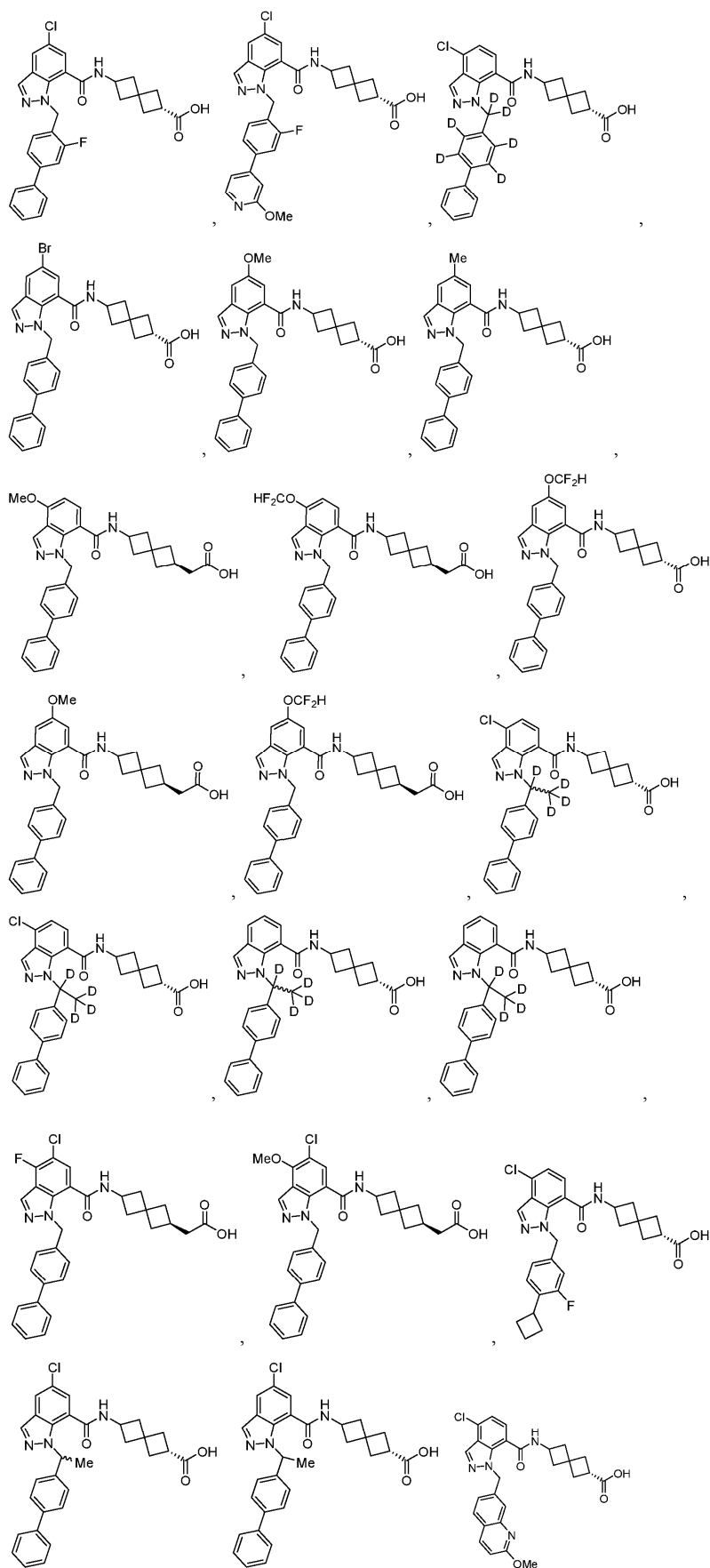












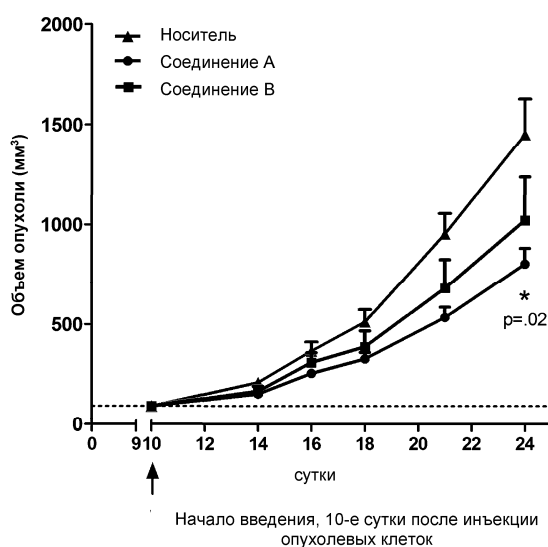
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Способ лечения рака, поддающегося лечению посредством блокады передачи сигналов, опосредованной PGE2 у пациента, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

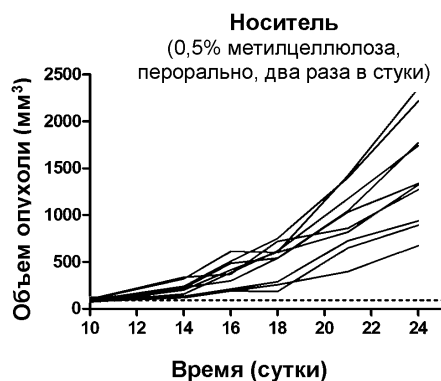
16. Способ по п.15, при котором указанный рак выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, поддающегося лечению посредством блокады передачи сигналов, опосредованной PGE2.

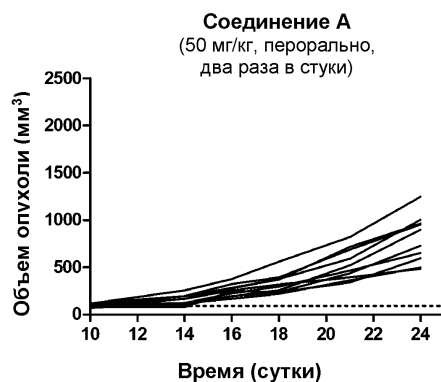
18. Применение по п.17, при котором указанный рак выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы.



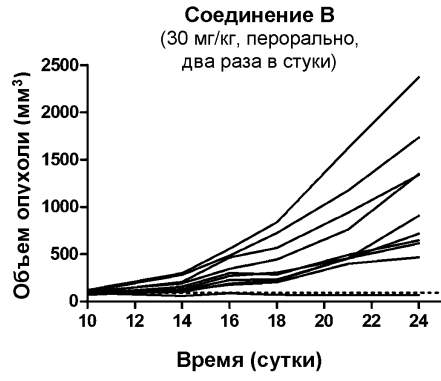
Фиг. 1



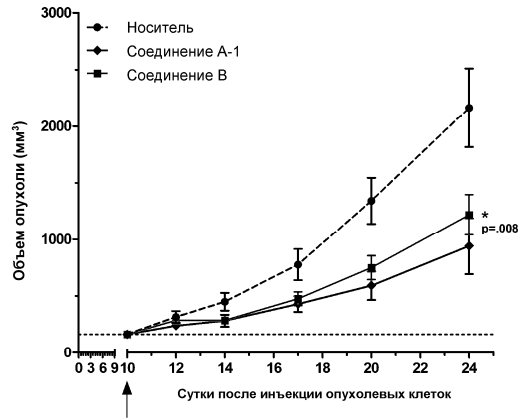
Фиг. 2А



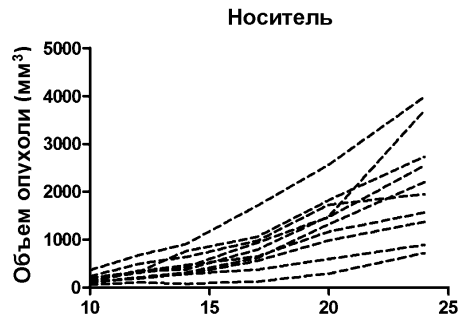
Фиг. 2В



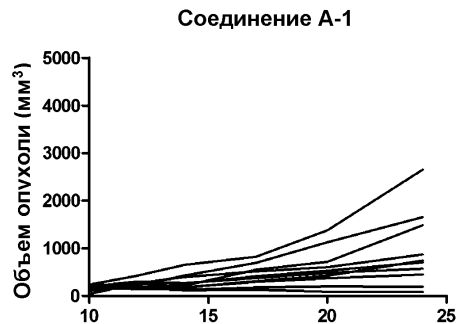
Фиг. 2С



Фиг. 3

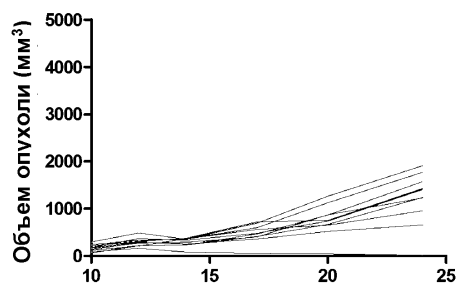


Фиг. 4А

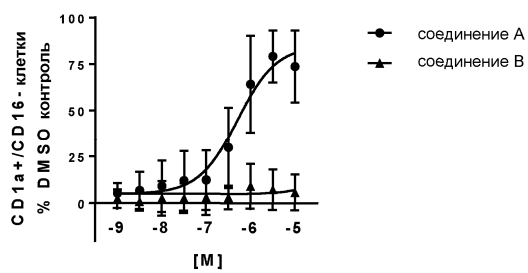


Фиг. 4В

Соединение В



Фиг. 4С



Фиг. 5

