

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033923**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.10

(21) Номер заявки
201591607

(22) Дата подачи заявки
2014.03.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/42* (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
C07D 261/10 (2006.01)
C07D 231/10 (2006.01)

**(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 61/801,231; 61/801,426; 61/827,409

(32) 2013.03.15; 2013.03.15; 2013.05.24

(33) US

(43) 2016.05.31

(86) PCT/US2014/030712

(87) WO 2014/145873 2014.09.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭПИДЖЕН БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Битон Грэхем, Туччи Фабио К., Равула
Сагиш Б., Шах Чандравадан Р., Лиу
Хиеп (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев
А.В. (RU)

(56) EP-B1-1258484
WO-A1-2013025733
US-A1-20120289522
WO-A2-2012078593
WO-A1-2012138648
WO-A2-2011017350

(57) В изобретении описаны гетероциклические соединения, представляющие собой лиганды рецепторов лизофосфатидной кислоты, применимые в лечении заболеваний и состояний, зависимых от рецепторов лизофосфатидной кислоты, в том числе, без ограничения, заболеваний, включающих фиброз, такой как фиброз сердца, почки, печени и легкого, и склеродермию; воспалительных заболеваний, таких как диабетическая нефропатия и воспалительное заболевание кишечника; заболеваний глаз, таких как заболевания, включающие дегенерацию сетчатки; нервных заболеваний, таких как зуд и боль. Неограничивающие примеры этих соединений включают (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

B1

033923

033923

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США с регистрационным номером 61/801426, поданной 15 марта 2013 г., предварительной заявке на патент США с регистрационным номером 61/801231, поданной 15 марта 2013 г., предварительной заявке на патент США с регистрационным номером 61/827409, поданной 24 мая 2013 г., полное содержание которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Декларация государственного интереса

Настоящее изобретение было осуществлено при поддержке правительства в рамках грантов ДК092005 и CA174019, присужденного Национальными институтами здоровья. Правительство США имеет определенные права на настоящее изобретение.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим фармакологической активностью, к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии и профилактике заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, в частности для лечения боли, зуда, рака, воспаления и фиброзирующих заболеваний в медицине и ветеринарии.

Предпосылки изобретения

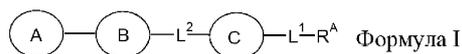
Лизофосфолипиды влияют на основные функции клеток, включающие пролиферацию, дифференцировку, выживание, миграцию, адгезию, инвазию и морфогенез. Нарушение функций оказывает воздействие на многие биологические процессы, приводящие к заболеваниям, включающим, без ограничения, фиброзирующее заболевание, воспаление, рак и поражение периферических нервов. Лизофосфатидная кислота (LPA) является лизофосфолипидом, который, как было показано, действует посредством специфических рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), по аутокринному и паракринному механизму. Антагонисты рецепторов LPA находят применение в лечении заболеваний, нарушений или состояний, в которых LPA играет определенную роль.

Средства, взаимодействующие с рецепторами лизофосфатидной кислоты [LPAR] для ослабления передачи сигналов с помощью этих рецепторов (т.е. путем конкурентного или неконкурентного ингибирования или действия в качестве обратных агонистов), ослабляют проявления заболеваний, описанных в данном документе. Заболевания и состояния, на этиологию, прогрессирование или длительность которых частично или полностью влияет передача сигналов с помощью рецепторов лизофосфатидной кислоты I подтипа (LPA1R), считаются LPA-зависимыми. Существует потребность в новых средствах, обладающих терапевтической полезностью для лечения этих LPA-зависимых и других состояний и заболеваний, описанных в данном документе.

Краткое описание изобретения

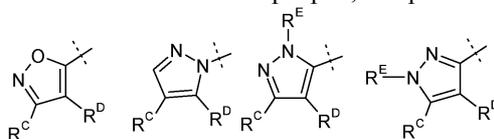
В данном документе раскрыты соединения, ингибирующие физиологическую активность лизофосфатидной кислоты (LPA) и, следовательно, применимые в качестве средств лечения или предупреждения заболеваний, при которых целесообразным является ингибирование физиологической активности LPA.

Согласно настоящему изобретению предложено соединение, где соединение имеет структуру формулы I

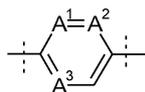


или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарен, выбранный из одного из следующих:



где пунктирная линия указывает на точку присоединения кольца А к кольцу В; кольцо В представляет собой



где A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой $=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=-$;

кольцо С отсутствует;

R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$;

L^1 представляет собой $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{WO}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$;

где W представляет собой C_1 - C_3 -алкилен и

Z представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_3 - C_6 -циклоалкилен или $-\text{CHR}^L-$;

L^2 отсутствует;

R^C представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1$ - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -фторалкил, $-\text{CN}$ или $-\text{H}$; а

R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH_2-CY$, $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где X представляет собой $-O-$;

R^E представляет собой $-H$, $-C_1-C_4$ -алкил;

R^F представляет собой $-H$ или C_1-C_4 -алкил;

R^G представляет собой $-C_1-C_4$ -алкил;

CY представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} -арил, где если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

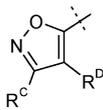
где каждый R^H независимо выбран из $-H$, галогена, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -фторалкила, C_1-C_4 -фторалкокси, C_1-C_4 -алкокси;

каждый R^J независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 -алкил;

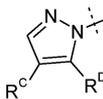
R^L представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, фенил $-C_1-C_4$ -алкилен- $(C_3-C_6$ -циклоалкил), $-C_1-C_4$ -алкилен-(фенил), где указанный фенил возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_4 -алкила, $-CN$ или C_1-C_4 -фторалкила.

Предпочтительным является соединение по изобретению, где:

(1) кольцо А имеет структуру



(2) кольцо А имеет структуру

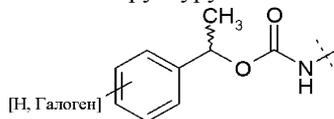


Также предпочтительным является соединение по изобретению, где R^C представляет собой $-F$, а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$.

Еще более предпочтительным является соединение по изобретению, как оно определено выше, где R^G представляет собой $-CH_3$ и R^F представляет собой $-H$ или $-CH_3$.

Наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, как оно определено выше, в R -или S -конфигурации, где CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

Также наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, как оно определено выше, где R^F представляет собой $-H$ и R^D имеет структуру



а также соединение, где R^F представляет собой $-H$ и R^G находится в R -конфигурации.

Согласно одному аспекту предложено соединение по изобретению, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(S)-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту, 2-(R)-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропановую кислоту, 2(R)-[[4-[3-метил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(R)-1-фенилэтоксикарбониламино]пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-(4-{4-(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-(S)-1-фенилэтоксикарбониламино]изоксазол-5-ил}бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (S)-2-{4-[3-метил-4-(S)-1-фенилэтоксикарбониламино]изоксазол-5-ил}бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-

ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбонил-амино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

Наиболее предпочтительным из числа вышеуказанных является соединение, представляющее собой (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту и (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

Также согласно изобретению предложено применение соединения по изобретению для получения лекарственного средства для лечения лизофосфатидная кислота-зависимого заболевания или состояния, такого как, например, диабетическая нефропатия или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Кроме того, согласно изобретению предложено лекарственное средство для лечения субъекта с лизофосфатидная кислота - зависимым заболеванием или состоянием, содержащее соединение по изобретению; предпочтительно, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Подробное описание настоящего изобретения

Соединения по изобретению применимы для лечения фиброза органов (например, печени, почки, легкого, сердца и т.п.), заболеваний печени (например, острого гепатита, хронического гепатита, фиброза печени, цирроза печени, портальной гипертензии, регенерационной недостаточности, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гиподисфункции печени, нарушения печеночного кровотока и т.п.), клеточно-пролиферативных заболеваний, таких как формы рака (в том числе, без ограничения, солидная опухоль, метастазирование солидных опухолей, сосудистая фиброма, миелома, множественная миелома, саркома Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), инвазивное метастазирование раковых клеток и т.п.), воспалительных заболеваний (в том числе, без ограничения, псориаза, нефропатии, пневмонии и т.п.), заболеваний желудочно-кишечного тракта (в том числе, без ограничения, синдрома раздраженного кишечника (IBS), воспалительного заболевания кишечника (IBD), нарушения секреции поджелудочной железы и т.п.), заболеваний почек, заболеваний, ассоциированных с мочевыводящими путями (в том числе, без ограничения, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или симптомов, ассоциированных с нейрогенным заболеванием мочевого пузыря), опухоли спинного мозга, грыжи межпозвоночного диска, стеноза спинномозгового канала, симптомов, обусловленных сахарным диабетом, заболеваний нижних мочевыводящих путей (в том числе, без ограничения, обструкции нижних мочевыводящих путей и т.п.), воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей (в том числе, без ограничения, дизурии, учащенного мочеиспускания и т.п.), заболеваний поджелудочной железы, заболева-

ний, ассоциированных с нарушением ангиогенеза (в том числе, без ограничения, обструкции артерий и т.п.), склеродермии, заболеваний головного мозга (в том числе, без ограничения, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и т.п.), заболеваний нервной системы (в том числе, без ограничения, нейропатической боли, периферической нейропатии, зуда и т.п.), заболеваний глаз (в том числе, без ограничения, возрастной макулодистрофии (AMD), диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), рубцующегося пемфигоида, рубцевания после фильтрационного хирургического лечения глаукомы и т.п.).

Определения.

Как используется в данном документе и если иное не указано или не подразумевается в контексте, выражения, как используется в данном документе, имеют значения, определенные ниже. Если не противопоставлено или не подразумевается иное, например, путем включения взаимоисключающих элементов или возможных вариантов, в этих определениях и во всем данном описании формы единственного числа означают один или несколько, а выражение "или" означает и/или, если это допустимо по контексту. Таким образом, как используется в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если по контексту явно не требуется иное.

В различных местах настоящего раскрытия, например в любом из раскрытых вариантов осуществления или в формуле изобретения, ссылаются на соединения, композиции или способы, "содержащие" один или несколько указанных компонентов, элементов или этапов. Варианты осуществления настоящего изобретения также определенным образом включают эти соединения, композиции, композиции или способы, которые представляют собой эти указанные компоненты, элементы или этапы, или которые состоят из них, или которые по сути состоят из них. Выражения "содержит", "состоит из" и "по сути состоит из" имеют значения, обычно принятые в патентном праве США, если специально не указано иное. Выражение "образованный из" и выражение "содержащий" используются взаимозаменяемо и определяются как эквивалентные выражения. Например, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, "содержащие" компонент или этап, являются открытыми, и они включают в себя или охватывают эти композиции или способы, а также дополнительный(дополнительные) компонент(компоненты) или этап(этапы). Подобным образом, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, "состоящие из" компонента или этапа, являются закрытыми, и они не будут включать в себя или охватывать те композиции или способы, которые имеют дополнительный(дополнительные) компонент(компоненты) или дополнительный(дополнительные) этап(этапы) в заметном количестве. Кроме того, использование выражения "включающий", а также других его форм, таких как "включать", "включает" и "включавший", не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в данном документе, приведены только в организационных целях, и их не следует толковать как ограничивающие описываемый объект настоящего изобретения. Если не указано иное, используются традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, NPLC, химии белков, биохимии, методик рекомбинантных ДНК и фармакологии.

"Связь" или "одинарная связь", используемая в данном документе, означает химическую связь между двумя атомами или двумя компонентами, если атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной подструктуры. Как явным образом указано или подразумевается в контексте, если группа, описанная в данном документе, является связью, то упоминаемая группа отсутствует, в силу чего обеспечивается возможность образования связи между остальными идентифицированными группами.

"-членное кольцо", используемое в данном документе, означает любую циклическую структуру. Предполагается, что выражение "-членный" означает количество скелетных атомов, образующих кольцо. Таким образом, в качестве примера, а не ограничения, эти "-членные" кольца включают циклогексил, пиридинил, пиранил и тиопиранил, которые являются 6-членными кольцами, и циклопентил, пирролил, фуранил и тиенил, которые являются 5-членными кольцами.

"Компонент", как используется в данном документе, означает конкретный сегмент, фрагмент или функциональную группу молекулы или соединения. Химические компоненты иногда указаны как химические структурные единицы, встроенные в молекулу или соединение или присоединенные к ним (т.е. в качестве заместителя или переменной группы).

"Алкил", как используется в данном документе, представляет собой группу атомов углерода, ковалентно связанных вместе в нормальную, вторичную, третичную или циклическую группировку, т.е. в линейную, разветвленную, циклическую группировку или определенную их комбинацию. Алкильным заместителем для структуры является цепь атомов углерода, ковалентно присоединенная к структуре посредством sp^3 -гибридизованного атома углерода заместителя. Алкильные заместители, как используется в данном документе, содержат один или несколько насыщенных компонентов или групп и могут дополнительно содержать ненасыщенные алкильные компоненты или группы, т.е. заместитель может содержать одну, две, три или более независимо выбранных двойных связей или тройных связей или их комбинацию, обычно одну двойную или одну тройную связь в случае присутствия таких ненасыщенных алкильных компонентов или групп.

Ненасыщенные алкильные компоненты или группы включают компоненты или группы, описанные ниже для циклоалкильных и арильных компонентов. Насыщенные алкильные компоненты содержат насыщенные атомы углерода (sp^3 -гибридизованные) и не содержат ароматических, sp^2 - или sp -

гибридизированных атомов углерода. Количество атомов углерода в алкильном компоненте или группе может варьировать и обычно составляет от 1 до приблизительно 50, например приблизительно 1-30 или приблизительно 1-20, если не указано иное, например C_{1-8} -алкил или C_1-C_8 -алкил означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C_{1-6} -алкил или C_1-C_6 означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Если алкильные заместитель, компонент или группа определены, частица может включать метил, этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил (изопропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (н-бутил), 2-метил-1-пропил (изобутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), амил, изоамил, втор-амил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь алкильные компоненты. Если не указано иное, алкильные группы могут содержать частицы и группы, описанные ниже для циклоалкила, арильных групп, арилалкильных групп, алкиларильных групп и т.п.

Циклоалкил, как используется в данном документе, представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, состоящую только из атомов углерода. Выражение "циклоалкил" охватывает моноциклический или полициклический алифатический неароматический радикал, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетных атомов), представляет собой атом углерода. Количество атомов углерода в циклоалкильных заместителе, компоненте или группе может варьировать и обычно составляет от 3 до приблизительно 50, например приблизительно 1-30 или приблизительно 1-20, если не указано иное, например C_{3-8} -алкил или C_3-C_8 -алкил означает циклоалкильные заместитель, компонент или группу, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C_{3-6} -алкил или C_3-C_6 означает циклоалкильные заместитель, компонент или группу, содержащие 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Циклоалкильные заместители, компоненты или группы обычно будут иметь 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода и могут содержать экзо- или эндоциклические двойные связи или эндоциклические тройные связи или комбинацию обоих типов, где эндоциклические двойные или тройные связи или комбинация обоих типов не образуют циклическую сопряженную систему, содержащую $4n+2$ электронов; где в бициклической кольцевой системе общими могут быть один (т.е. в случае кольцевой спиросистемы) или два атома углерода, а в трициклической кольцевой системе общими могут быть в общей сложности 2, 3 или 4 атома углерода, обычно 2 или 3.

Если не указано иное, циклоалкильные заместители, компоненты или группы могут содержать компоненты и группы, описанные для арила, арилалкила, алкиларила и т.п., и могут содержать один или несколько других циклоалкильных компонентов. Таким образом, циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом, и точки присоединения к ароматическому кольцу находятся на атоме углерода или на атомах углерода циклоалкильных заместителя, компонента или группы, которые не являются атомами углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов кольца. Циклоалкильные заместители, компоненты или группы включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил или другие циклические компоненты, содержащие только атомы углерода. Циклоалкилы дополнительно включают циклобутил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры заместителя циклоалкильный заместитель может представлять собой монорадикал или бирадикал (т.е. циклоалкилен, такой как, без ограничения, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил, циклогексан-1,1-диил, циклогексан-1,4-диил, циклогептан-1,1-диил и т.п.). Если циклоалкил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то циклоалкил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством атома углерода, участвующего в образовании циклической системы углеродного кольца циклоалкильной группы, который не является ароматическим атомом углерода.

"Ароматический", как используется в данном документе, относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную систему π -электронов, содержащую $4n+2$ π -электронов, где n является положительным целым числом. Ароматические кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или более чем десятью атомами. Ароматические группы необязательно являются замещенными. Выражение "ароматический" включает как карбоциклические арильные ("арильные", например, фенильные), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные", или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Выражение включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами с общими парами смежных атомов углерода).

"Арил", как используется в данном документе, означает ароматическую кольцевую систему или конденсированную кольцевую систему без гетероатомов кольца, содержащую 1, 2, 3 или от 4 до 6 колец, обычно от 1 до 3 колец, где кольца состоят только из атомов углерода; и относится к циклической сопряженной системе, содержащей $4n+2$ электронов (правило Хюккеля), обычно 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно принимать участие в сопряжении с экзоциклическими группами (кросс-сопряженные соединения (например, хинон)). Арильные заместители, компоненты или группы обычно образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные заместители, компоненты или группы необязательно являются замещенными. Иллюстративные арилы включают C_6-C_{10} -арилы, такие как фенил и нафталинил, а также фенантрил. В зависимости от структуры арильная группа может представлять собой монорадикал или бирадикал (т.е. ари-

леновую группу). Иллюстративные арилены включают, без ограничения, фенил-1,2-ен, фенил-1,3-ен и фенил-1,4-ен. Если арил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то арил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством ароматического атома углерода арильной группы.

"Арилалкил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых арильный компонент соединен с алкильным компонентом, т.е. -алкил-арил, где алкильная и арильная группы описаны выше, например $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$. Если арилалкил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкильный компонент арилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^3 -гибридизированного атома углерода алкильного компонента.

"Алкиларил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых алкильный компонент соединен с арильным компонентом, т.е. -арил-алкил, где арильная и алкильная группы описаны выше, например $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ или $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$. Если алкиларил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то арильный компонент алкиларила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^2 -гибридизированного атома углерода арильного компонента.

"Замещенный алкил", "замещенный циклоалкил", "замещенный алкиларил", "замещенный арилалкил", "замещенный арил" и т.п., как используется в данном документе, означают алкильные, алкиларильные, арилалкильные, арильные или другие группу или компонент, определенные или раскрытые в данном документе, которые имеют заместитель(заместители), замещающий(замещающие) атом(атомы) водорода, или заместитель(заместители), разрывающий(разрывающие) цепь атомов углерода. Алкенильные и алкинильные группы, содержащие заместитель(заместители), необязательно замещены при атоме углерода, который отделен от двойной связи одним или несколькими метиленовыми компонентами.

"Необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкиларил", "необязательно замещенный арилалкил", "необязательно замещенный арил" и т.п., как используется в данном документе, означают алкильные, алкиларильные, арилалкильные, арильные или другие заместитель, компонент или группу, определенные или раскрытые в данном документе, которые имеют заместитель(заместители), необязательно замещающий(замещающие) атом(атомы) водорода, или заместитель(заместители), разрывающий(разрывающие) цепь атомов углерода. Такие заместители описаны в данном документе. Что касается фенильного компонента, то положение любых двух заместителей, присутствующих в ароматическом кольце, может быть орто- (о-), мета- (м-) или пара- (п-). Необязательно замещенный фторалкил представляет собой алкильный или циклоалкильный компонент, обычно линейный алкил, где один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора и по меньшей мере одним другим атомом, отличным от атомов углерода и фтора.

"Галоген" или "радикал галогена", как используется в данном документе, означает фтор, хлор, бром или йод.

"Галогеналкил", как используется в данном документе, означает алкильные заместитель, компонент или группу, в которых один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими независимо выбранными атомами галогенов. Галогеналкил включает C_1 - C_4 -галогеналкил. Неограничивающими примерами C_1 - C_4 -галогеналкилов являются $-\text{CH}_2\text{Cl}$, CH_2Br , $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CHBrCl}$, $-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ и $-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{I}$.

"Галогеналкилен", как используется в данном документе, означает алкиленовый заместитель, компонент или группу, в которых один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогенов. Галогеналкилен включает C_1 - C_6 -галогеналкилены или C_1 - C_4 -алогеналкилены.

"Фторалкил", как используется в данном документе, означает алкил, в котором один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора. Фторалкил включает C_1 - C_6 - и C_1 - C_4 -фторалкилы. Неограничивающие примеры фторалкилов включают $-\text{CH}_3\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{F}_2$ и $-\text{CF}_3$, а также перфторалкилы.

"Фторалкилен", как используется в данном документе, означает алкилен, в котором один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора. Фторалкилен включает C_1 - C_6 -фторалкилены или C_1 - C_4 -фторалкилены.

"Защитная группа", как используется в данном документе, означает компонент, предотвращающий участие атома или функциональной группы, с которыми он связан, в нежелательных реакциях или снижающий их способность к этому. Неограничивающие примеры приведены в случае $-\text{OR}^{\text{PR}}$, где R^{PR} представляет собой защитную группу для атома кислорода, находящегося в гидроксильной группе, при этом в случае $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{PR}}$ R^{PR} может представлять собой защитную группу для группы карбоновой кислоты; в случае $-\text{SR}^{\text{PR}}$ R^{PR} может представлять собой защитную группу для атома серы в тиоловых группах, а в случае $-\text{NHR}^{\text{PR}}$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$ по меньшей мере одна из R^{PR} представляет собой защитную группу для атома азота в первичных или вторичных аминогруппах. Гидроксильные группы, аминогруппы, кетогруппы и другие реакционноспособные группы могут нуждаться в защите от реакций, происходящих в другом месте молекулы. Защитные группы для атомов кислорода, серы или азота обычно применяют для предотвращения нежелательных реакций с электрофильными соединениями, такими как ацилирующие средства. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп приведены в Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience.

"Сложный эфир", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, содержащие структуру $-C(O)-O-$ (т.е. сложноэфирную функциональную группу), где атом углерода структуры непосредственно не связан с другим гетероатомом и непосредственно связан с $-H$ или другим атомом углерода. Сложные эфиры обычно содержат органический компонент, содержащий 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2, где органический компонент соединен посредством структуры $-C(O)-O-$, или состоят из него и включают сложноэфирные компоненты, такие как органический компонент $-C(O)-O-$. Органический компонент, как правило, содержит одну или несколько из любых органических групп, описанных в данном документе, например C_{1-20} алкильные компоненты, C_{2-20} алкенильные компоненты, C_{2-20} алкинильные компоненты, арильные компоненты, C_{3-8} гетероциклы или замещенные производные любых из них, например содержащие 1, 2, 3, 4 или более заместителей, где каждый заместитель выбран независимо. Иллюстративные неограничивающие заместители атомов водорода или углерода в этих органических группах описаны выше для замещенного алкила и других замещенных компонентов и выбраны независимо. Заместители, перечисленные выше, обычно представляют собой заместители, которые можно применять для замещения одного или нескольких атомов углерода, например $-O-$ или $-C(O)-$, или одного или нескольких атомов водорода, например галоген, $-NH_2$ или $-OH$. Иллюстративные сложные эфиры включают в качестве примера, а не ограничения, один или несколько независимо выбранных сложных эфиров уксусной кислоты, пропионовой кислоты, изопропионовой кислоты, изомасляной кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, изовалериановой кислоты, капроновой кислоты, изокапроновой кислоты, гексановой кислоты, гептановой кислоты, октановой кислоты, фенилуксусной кислоты или сложных эфиров бензойной кислоты. Если сложный эфир применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то соединенный одинарной связью атом кислорода сложноэфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан.

"Ацеталь", "тиоацеталь", "кеталь", "тиокеталь" и т.п., как используется в данном документе, означает компонент, группу или заместитель, содержащие атом углерода, с которым соединены два одинаковых или различных гетероатома, или состоящие из них, где гетероатомы независимо выбраны из S и O. В случае ацетала с атомом углерода соединены два атома кислорода, атом водорода и органический компонент. В случае кетала с атомом углерода соединены два атома кислорода и два независимо выбранных органических компонента, где органический компонент описан в данном документе для алкильной или необязательно замещенной алкильной группы. В случае тиоацеталей и тиокеталей один или оба атома кислорода в ацетале или кетале соответственно замещены атомом серы. Атомы кислорода или серы в кеталах и тиокеталах иногда связаны необязательно замещенным алкильным компонентом. Алкильный компонент обычно представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил или разветвленную алкильную структуру, такую как $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C[(C_2-C_4\text{-алкил})_2]_{1,2,3}$ или $-[CH(C_2-C_4\text{-алкил})]_{1,2,3}$. Некоторые из этих компонентов могут служить в качестве защитных групп для альдегидов или кетонов, включают в качестве примера, а не ограничения, ацетали для альдегидов и кетали для кетонов, и содержат компоненты $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ или $-O-CH_2-CH_2-O-$, образующие спирокольцо с карбонильным атомом углерода, и могут быть удалены с помощью способов химического синтеза или в результате метаболизма в клетках или биологических жидкостях.

"Простой эфир", как используется в данном документе, означает органические компонент, группу или заместитель, содержащие 1, 2, 3, 4 или более компонентов $-O-$, как правило, 1 или 2, или состоящие из них, где никакие два компонента $-O-$ не являются непосредственно прилегающими (т.е. непосредственно присоединенными) друг к другу. Простые эфиры обычно содержат органический компонент, содержащий 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2. Простые эфирные компоненты, группа или заместитель включают органический компонент $-O-$, где органический компонент описан в данном документе для алкильной или необязательно замещенной алкильной группы. Если простой эфир применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то атом кислорода простой эфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Если простой эфир применяется в качестве заместителя в группе Маркуша, его иногда называют "алкокси"-группой. Алкокси включает простые эфирные заместители C_1-C_4 , такие как, в качестве примера, а не ограничения, метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси. Простой эфир дополнительно включает заместители, компоненты или группы, содержащие один (за исключением кетала) или несколько последовательно расположенных компонентов $-OCH_2CH_2O-$ (т.е. полиэтиленовых или PEG-компонентов).

"Карбонат", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, содержащие структуру $-O-C(=O)-O-$ (т.е. карбонатную функциональную группу). Карбонатные группы, как используется в данном документе, обычно содержат органический компонент, содержащий 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2, соединенный посредством структуры $-O-C(=O)-O-$, или состоят из него, например органический компонент $-O-C(=O)-O-$. Если карбонат применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то один из соединенных одинарной связью атомов кислорода карбонатной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан.

"Карбамат" или "уретан", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, содержащие структуру $-O-C(=O)N(R^{PR})-$, $-O-C(=O)N(R^{PR})_2$, $-O-C(=O)NH$ (необязательно замещенный алкил) или $-O-C(=O)N$ (необязательно замещенный алкил)₂ (т.е. карбаматную функциональную группу), где R^{PR} и необязательно замещенный алкил выбраны независимо и R^{PR} независимо представляет собой $-H$, защитную группу или органический компонент, описанный для сложного эфира, алкила или необязательно замещенного алкила. Карбаматные группы, как используется в данном документе, обычно содержат органический компонент, содержащий приблизительно 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2, соединенный посредством структуры $-O-C(=O)-NR^{PR}-$, или состоит из него, например органический компонент $-O-C(=O)-NR^{PR}-$ или $-O-C(=O)-NR^{PR}$ -органический компонент. Если карбамат применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то соединенный одинарной связью атом кислорода (O-связанный) или азота (N-связанный) карбаматной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Связь карбаматного заместителя указана явно (N- или O-связанный) или неявно в контексте, в котором упоминается заместитель.

Для любого заместителя, группы или компонента, описываемых приведенным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон означает, что описано любое отдельное количество атомов углерода. Таким образом, ссылка, например, на "необязательно замещенный C₁-C₄-алкил", "необязательно замещенный C₂₋₆алкенил" в конкретном случае означает присутствие 1, 2, 3 или 4 атомов углерода в необязательно замещенном алкильном компоненте, определенном в данном документе, или присутствие 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в алкенильном компоненте или 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в компоненте, включающем необязательно замещенный алкенильный компонент, определенных в данном документе. Все такие обозначения предназначены для явного раскрытия всех отдельных групп атомов углерода, поэтому "необязательно замещенный C₁-C₄-алкил" включает, например, 3-углеродный алкил, 4-углеродный замещенный алкил и 4-углеродный алкил, в том числе все позиционные изомеры и т.п., раскрытые и могущие быть упомянутыми или названными в явной форме. В случае сложных эфиров, карбонатов и карбаматов, определенных приведенным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон включает карбонильный атом углерода соответствующей функциональной группы. Таким образом, сложный эфир C1 относится к сложному эфиру муравьиной кислоты, а сложный эфир C2 относится к сложному эфиру уксусной кислоты. Органические заместители, компоненты и группы, описанные в данном документе, а также любые другие компоненты, описанные в данном документе, как правило, не будут содержать нестабильные компоненты, за исключением тех случаев, когда такие нестабильные компоненты являются промежуточными частицами, которые можно применять для получения соединений с достаточной химической стабильностью для одного или нескольких путей применения, описанных в данном документе. Заместители, компоненты или группы, у которых в силу определений, приведенных в данном документе, обусловлено наличие пятивалентного атома углерода, специально исключены.

"LPA-зависимый", "LPA-опосредованный" или подобные выражения, используемые в данном документе, означают заболевание или состояние, на этиологию, прогрессирование или длительность которых частично или полностью влияет передача сигналов с помощью одного или нескольких подтипов рецепторов лизофосфатидной кислоты, в том числе, в качестве примера, а не ограничения, 1-6 подтипов рецепторов лизофосфатидной кислоты (LPA_R). LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания и состояния включают, без ограничения, фиброз органов (например, печени, почки, легкого, сердца и т.п.), заболевания печени (например, острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, портальную гипертензию, регенерационную недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гиподифункцию печени, нарушение печеночного кровотока и т.п.), клеточно-пролиферативные заболевания (например, формы рака, в том числе, без ограничения, солидную опухоль, метастазирование солидных опухолей, сосудистую фиброму, миелому, множественную миелому, саркому Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), инвазивное метастазирование раковых клеток и т.п.), воспалительные заболевания (например, псориаз, нефропатию, пневмонию и т.п.), заболевания желудочно-кишечного тракта (например, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), нарушение секреции поджелудочной железы и т.п.), заболевания почек, заболевания, ассоциированные с мочевыводящими путями (например, доброкачественную гиперплазию предстательной железы или симптомы, ассоциированные с нейрогенным заболеванием мочевого пузыря), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз спинномозгового канала, симптомы, обусловленные сахарным диабетом, заболевания нижних мочевыводящих путей (например, обструкцию нижних мочевыводящих путей и т.п.), воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей (например, дизурию, учащенное мочеиспускание и т.п.), заболевания поджелудочной железы, заболевания, ассоциированные с нарушением ангиогенеза (например, обструкцию артерий и т.п.), склеродермию, заболевания головного мозга (например, ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и т.п.), заболевания нервной системы (например, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, зуд и т.п.), заболевания глаз (например, возрастную макулодистрофию (AMD), диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы и т.п.).

"Средства, селективные в отношении LPA1R", "соединения, селективные в отношении LPA1R" и подобные выражения, используемые в данном документе, означают средства или соединения, взаимодействующие с рецепторами лизофосфатидной кислоты 1 подтипа, отдавая им предпочтение перед рецепторами лизофосфатидной кислоты 2-6 подтипов. Это предпочтение обычно выражается в том, что средство связывания средства с LPA1R по сравнению с другими известными LPAR, измеренное по экспериментально определенным значениям K_D , является в 10 раз более сильным.

"Фармацевтически приемлемый состав", как используется в данном документе, означает композицию, содержащую активный фармацевтический ингредиент, такой как соединение, имеющее формулу I, наряду с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, или относится к композиции, полученной из активного фармацевтического ингредиента и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей, где композиция подходит для введения субъекту, такому как человек или животное, нуждающемуся в этом. Чтобы фармацевтически приемлемый состав подходил для введения человеку, состав должен обладать биологической активностью для лечения или предупреждения заболевания или состояния, раскрытого в данном документе, или должно существовать ожидание, что состав будет обладать желаемой активностью в отношении "намеченного для лечения" заболевания или состояния. "Намеченное для лечения" заболевание или состояние в типичном случае представляет собой состояние или заболевание, опосредованное рецепторами лизофосфатидной кислоты. Заболевание или состояние, подлежащее лечению или предупреждению, в более типичном случае представляет собой заболевание или состояние, опосредованное рецепторами лизофосфатидной кислоты 1 типа. Фармацевтически приемлемый состав, подходящий для введения животному, не обязательно должен обладать биологической активностью для лечения или предупреждения заболевания или состояния, и его можно вводить животному в целях оценки возможной фармакологической или биологической активности соединения формулы I. Эти составы должны, таким образом, подходить для лечения или предупреждения заболевания или состояния, раскрытого в данном документе, у животного, нуждающегося в этом, или подходить для оценки фармакологической или биологической активности соединения формулы I. Композиции, подходящие только для применения в анализах *in vitro* или содержащие носитель, компонент или наполнитель в количестве, не допустимом в лекарственном препарате, специально исключены из определения фармацевтически приемлемого состава.

Фармацевтически приемлемый состав может быть образован из или быть полученным из одного, двух или более соединений формулы I, в типичном случае одного или двух, и из одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. В более типичном случае составы будут по сути состоять из или состоять из одного соединения формулы I и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Другие составы могут быть образованными из, по сути состоять из или состоять из одного, двух или трех соединений формулы I и одного, двух или более соединений, применяемых в настоящее время для лечения заболеваний или состояний, опосредованных рецепторами лизофосфатидной кислоты 1 типа, раскрытых в данном документе, а также одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Эти составы обычно будут по сути состоять из или состоять из одного соединения формулы I, одного соединения, применяемого в настоящее время для лечения заболеваний или состояний, опосредованных рецепторами лизофосфатидной кислоты 1 типа, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей.

"Твердый состав", как используется в данном документе, относится к фармацевтически приемлемому составу, содержащему по меньшей мере одно соединение формулы I и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей в твердой форме, где состав находится в единичной лекарственной форме, подходящей для введения твердого вещества. Единицы дозирования включают таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, желатиновые капсулы, суспензии и другие единицы дозирования, обычно связанные с парентеральным или энтеральным (пероральным) введением твердого вещества.

"Жидкий состав", как используется в данном документе, относится к фармацевтически приемлемому составу, где по меньшей мере одно соединение формулы I смешали или привели в контакт с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, где по меньшей мере один из наполнителей находится в жидкой форме в относительном содержании, необходимом для жидкого состава, т.е. так, что большая часть массового количества соединения(соединений) формулы I растворена в нетвердом наполнителе. Единицы дозирования, содержащие жидкий состав, включают сиропы, гели, мази и другие единицы дозирования, обычно связанные с парентеральным или энтеральным введением фармацевтического состава субъекту, нуждающемуся в этом, в жидкой форме.

"Предупреждать", "предупреждение" и подобные выражения, используемые в данном документе, имеют свое обычное и общепринятое значение в области медицины, и поэтому для них не требуется, чтобы каждого случая, к которому относится выражение, избегали с уверенностью.

Нумерованные варианты осуществления

Следующие варианты осуществления поясняют настоящее изобретение на примерах и не предполагают ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, имеют один или несколько стереоцентров, и каждый центр независимо существует в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в данном до-

ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

6. Соединение согласно варианту осуществления 5, где соединение представляет собой циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

7. Соединение согласно варианту осуществления 5, где соединение представляет собой (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

8. Соединение согласно варианту осуществления 5, где соединение представляет собой (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

9. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

10. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 5 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

11. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 6 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

12. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 7 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

13. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 8 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

14. Способ, включающий введение эффективного количества соединения формулы I субъекту, имеющему LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние.

15. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой заболевание, при котором наблюдается фиброз органов.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, где фиброз затрагивает печень, почку, легкие, сердце, глаз и т.п.

17. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой хроническую боль.

18. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой зуд.

19. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой пролиферативное заболевание, включающее рак (солидную опухоль, метастазирование солидных опухолей, сосудистую фиброму, миелому, множественную миелому, саркому Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и т.п.) и инвазивное метастазирование раковых клеток, в том числе рак яичников, рак молочной железы и трижды негативный рак молочной железы и т.п.

20. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой воспалительное заболевание, включающее псориаз, нефропатию, пневмонию и т.п.

21. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника.

22. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание глаз, включающее возрастную макулодистрофию (AMD), диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, увеит и т.п.

23. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание печени, включающее острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, холестатический зуд, портальную гипертензию, регенерационную недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гиподисфункцию печени, нарушение печеночного кровотока и т.п.

24. Способ согласно варианту осуществления 14, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание почек, включающее хроническое заболевание почек, терминальную стадию почечной недостаточности, уремический зуд, нефропатию, в том числе диабетическую нефропатию, и т.п.

25. Способ согласно варианту осуществления 15, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой кожное заболевание, включающее склеродермию, рубцевание кожи, атопический дерматит, псориаз и т.п.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-25, где субъектом является человек.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-26, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоную кислоту, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропановую кислоту, 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-

ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-27, где соединение выбрано из варианта осуществления 6.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-27, где соединение выбрано из варианта осуществления 7.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-27, где соединение выбрано из варианта осуществления 8.

31. Композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы (I) и одно или несколько средств, применяемых в настоящее время для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния, описанного в данном документе, по сути состоящая из них или состоящая из них.

32. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий одно или несколько соединений формулы (I), одно или несколько средств, применяемых в настоящее время для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания, и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

33. Способ, включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с применяемым в настоящее время средством для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или их совместное введение субъекту с LPA-зависимым или LPA-опосредованным заболеванием или состоянием.

Одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединений формулы (I), выбраны из кортикостероидов, иммунодепрессантов, болеутоляющих средств, противовоспалительных средств, антагонистов рецепторов хемокинов, бронхолитических средств, антагонистов рецепторов лейкотриенов, ингибиторов образования лейкотриенов, антагонистов рецепторов фактора активации тромбоцитов, ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (лизо-PLD), ингибиторов аутоаксина, противоотечных средств, стабилизаторов мембран тучных клеток, антигистаминных средств, муколитических средств, антихолинергических средств, антитуссивных средств, отхаркивающих средств и β-2-агонистов.

В предпочтительных вариантах осуществления применяемое(применяемые) в настоящее время средство(средства) выбрано(выбраны) из описанных в Merck Index, о которых известно, что они влияют на передачу сигналов с помощью рецепторов лизофосфатидной кислоты. В других предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединений согласно воплощению 5.

В других вариантах осуществления в данном документе охватываются виды терапии, в которых соединение формулы (I) комбинируют с применяемыми в настоящее время средствами, воздействующими на различные сигнальные пути, ведущие к синтезу LPA, или сигнальный путь, таким образом, чтобы обеспечить взаимодополняющие клинические результаты, для лечения LPA-зависимых или LPA-опосредованных заболеваний или состояний.

Примеры дополнительных терапевтических средств включают, без ограничения, любое из следующего: госсипол, дженасенс, полифенол E, хлорофузин, полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб, гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD 184352, Таксол™ (паклитаксел) и аналоги препарата Таксол™, такие как Таксотер™, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600 125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивирин; акларубин; гидрохлорид акодозола; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалу-

тамид; гидрохлорид бисантрена; димезилат биснафида; бизелезин; сульфат блеомицина; натриевая соль бреквинара; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карцелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; мезилат криснатола; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; гидрохлорид даунорубицина; децитабин; дексормаплатин; деазагуанин; мезилат деазагуанина; диазихон; доксорубицин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропионат дромостанолон; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид эфлорнитина; эльзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; гидрохлорид эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; натриевая соль фосфата эстрамустина; этанидазол; этопозид; фосфат этопозида; этоприн; гидрохлорид фадрозол; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; фосфат флударабина; фторурацил; флуорцитабин; фосхидон; натриевая соль фостриецина; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; гидроксимочевина; гидрохлорид идарубицина; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или $gIL2$), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; гидрохлорид иринотекана; ацетат ланреотида; летрозол; ацетат лейпролида; гидрохлорид лиарозола; натриевая соль лометрексола; ломустин; гидрохлорид лозоксантрона; мазопрокол; маитанзин; гидрохлорид мехлорэтамина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; натриевая соль метотрексата; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; пэгаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; гидрохлорид пироксантрона; пликамицин; пломестан; натриевая соль порфимера; порфирамицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пуромидин; гидрохлорид пуромидина; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; натриевая соль спарфозата; спарзомицин; гидрохлорид спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозотозин; сулофенур; тализомицин; натриевая соль текогалана; тегафур; гидрохлорид телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолон; фосфат трицирибина; триметрексамин; глюкуролат триметрексамин; трипторелин; гидрохлорид тубулозола; урамустин; уредепа; вапреотид; вертепорфин; сульфат винбластин; сульфат винкристина; виндезин; сульфат виндезина; сульфат винепидина; сульфат винглицината; сульфат винлейрозина; тартрат винорелбина; сульфат винросидина; сульфат винзолидина; ворозол; зениплатин; зиностатин; гидрохлорид зорубицина, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д., этиленимин, гексаметилмеламин, тиотепа, бусульфан, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин или триазены, дакарбазин, метотрексат, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, капроат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат медроксипрогестерона, эстрогены, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид, лейпролид, дисплатин, карбоплатин, митоксантрон, прокарбазин, митотан, аминоклутетимид, эрбулозол, доластатин 10, изетионат мивобулина, винкристин, NSC-639829, дискодермолид, АВТ-751, эпотиридин А и алториртин С), спонгистатины 1-9, гидрохлорид цемадотина, эпотиридин А, эпотиридин В, эпотиридин С, эпотиридин D, эпотиридин E, эпотиридин F, N-оксид эпотиридина В, N-оксид эпотиридина А, 16-азэпотиридин В, 21-аминоэпотиридин В, 21-гидроксиэпотиридин D, 26-фторэпотиридин, ауристин РЕ, соблидогитин, криптофицин 52, вителивуамид, тубулизин А, канаденсол, centaureidin, онкоцидин АI, фиджианолид В, лаулималид, наркозин, носкапин, гемиастерлин, ацетилацетонат ванадоцена, инданоцин, элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десацетилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибеозид, карибеолин, галихондрин В, диазонамид А, таккалонолид А, диозостатин, (-)-фенилагистин, миосеверин В, натриевая соль фосфата ресверастатина, апрепитант, препараты из конопли, маринол и дронабинол, эритропэтин- α , филграстим, ритуксимаб, натализумаб, циклофосфамид, пеницилламин, циклоспорин, препараты на основе нитрозомочевины, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин, аналоги пиримидинов, ингибиторы синтеза белков, дактиномицин, антрациклины, митомицин С, блеомицин, митрамицин, тимоглобулин® Атгам®, ОКТЗ®, базиликсимаб, даклизумаб, циклоспорин, такролимус, сиролимус, интерфероны, опиоиды, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, лефлуноמיד, сульфасалазин, гидроксихлорохинин, миноциклин, рапамицин, микофеноловая кислота, мофетил микофенолата, FTY720, циклоспорин А (CsA) или такролимус (FK506), аспирин, салициловая кислота, гентизиновая кислота, салицилат холина и магния, салицилат холина, салицилат холина и магния, салицилат магния, салицилат натрия, дифлунисал, карпрофен, фенопрофен, кальциевая соль фенопрофена, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кеторолак, трометамин кеторолака, напроксен, оксапрозин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофенамат, натриевая соль меклофенамата, мефенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, бетаметазон, преднизон, алклометазон, альдостерон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклесонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезоксикортикостерон, десонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуکلоролон, флудрокортизон, флудрокси-

кортид, флуметазон, флунизолит, ацетонид флуоцинолона, флуоцинонит, флуокортин, флуокортолон, флуорометолон, флуперолон, флупреднитен, флутиказон, формокортал, хальцинонит, галометазон, гидрокортисон/кортизол, ацепонат гидрокортисона, бутепрат гидрокортисона, бутират гидрокортисона, лотепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, ацепонат метилпреднизолон, фуруат мометазона, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, улобетазол, пиоглитазон, клофибрат, фенофибрат, гемфибозил, фолиевая кислота, избогрел, озагрел, ридогрел, дазоксифен, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, нисвастатин и розувастатин, эдаравон, витамин С, Тролокс™, цитиколит и минициклит, (2P)-2-пропилоктановая кислота, пропранолол, надолол, тимолол, пиндолол, лабеталол, метопролол, атенолол, эсмолол и ацебутолол, мемантин, траксопролит, тирофибан, ламифибан, аргатробан, эналаприл, цикланделат, лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, мепирамин (пириламип), антазолин, дифенгидрамин, карбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидринат, фенирамин, хлорфенамин (хлорфенирамин), дексхлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, цетиризин, циклизин, хлорциклитин, гидроксизин, меклизин, лоратадин, дезлоратадин, прометазин, алимемазин (тримепразин), ципрогептадин, азадин, кетотифен, акривастин, астемизол, цетиризин, мизоластин, терфенадин, азеластин, эпинастин, левокабастин, олопатадин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин, белотадин, муколитические средства, антихолинергические средства, антитуссивные средства, болеутоляющие средства, отхаркивающие средства, альбутерол, эфедрин, эпинефрин, формотерол, метапротеренол, тербуталин, будесонид, циклосонид, дексаметазон, флунизолит, пропионат флутиказона, ацетонид триамцинолона, бромид ипратропия, псевдоэфедрин, теофиллин, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, зафирлукаст, амбризентан, бозентан, энрасентан, ситаксентан, тезосентан, илопрост, трепростинил, пирфенидон, эпинефрин, изопротеренол, орципреналин, ксантины, зилеутон.

34. Композиция, состав или способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где субъектом является человек.

35. Композиция, состав или способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбовоную кислоту, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбонил-амино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропановую кислоту, 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионо-вую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбонил-амино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кисло-ту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту,

(R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

36. Композиция, состав или способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где соединение выбрано из варианта осуществления 6.

37. Композиция, состав или способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где соединение выбрано из варианта осуществления 7.

38. Композиция, состав или способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где соединение выбрано из варианта осуществления 8.

39. Композиция согласно варианту осуществления 31, где применяемое в настоящее время средство представляет собой стабилизатор мембран тучных клеток.

40. Композиция согласно варианту осуществления 31, где применяемое в настоящее время средство представляет собой антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов.

41. Композиция согласно варианту осуществления 39, где стабилизатор мембран тучных клеток представляет собой кромогликат, недокромил, азеластин, бепотастин, эпинастин, кетотифен, олопатадин и рупатадин.

42. Композиция согласно варианту осуществления 40, где антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов представляет собой рупатадин, SM-12502, CV-3988 и WEB 2170.

Примеры

Способы HPLC.

Кривые самописца HPLC для синтезируемых примеров соединений регистрировали с помощью системы для HPLC, состоящей из насосов Agilent для HPLC, дегазатора и UV-детектора, оснащенной автодозатором Agilent серии 1100. С целью регистрации данных масс-спектров использовали MS-детектор (APCI) PE Sciex API 150 EX. Кривые самописца HPLC/масс-спектрометрии получали с помощью одного из трех хроматографических способов.

Способ 1.

Колонка Zorbax C18, размер 4,6 мм × 7,5 см; растворитель А: 0,05% TFA в воде, растворитель В: 0,05% TFA в ацетонитриле; скорость потока - 0,7 мл/мин.; градиент: от 5 до 100% В за 9 мин с удержанием при 100% В в течение 4 мин и от 100 до 5% В за 0,5 мин; UV-детектор - канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

Способ 2.

Колонка Zorbax C18, размер 4,6 мм × 7,5 см; растворитель А: 0,05% TFA в воде, растворитель В: 0,05% TFA в ацетонитриле; скорость потока - 0,7 мл/мин.; градиент: от 5 до 100% В за 5 мин с удержанием при 100% В в течение 2 мин и от 100 до 5% В за 0,5 мин; UV-детектор - канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

Способ 3.

Колонка SunFire™ (Waters) C18, размер 2,1 мм × 50 мм; растворитель А: 0,05% TFA в воде, растворитель В: 0,05% TFA в ацетонитриле; скорость потока - 0,8 мл/мин.; градиент: от 10 до 90% В за 2,4 мин с удержанием при 90% В в течение 1,25 мин и от 90 до 10% В за 0,25 мин с удержанием при 10% В в течение 1,5 мин; UV-детектор - канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

Пример 1. 1-(4-{4-[1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновая кислота.

Этап 1. трет-Бутиловый сложный эфир 2-(4-метоксикарбонилбензоил)-3-оксомаляной кислоты.

К суспензии хлорида магния (8,48 г, 89,0 ммоль) в дихлорметане (88 мл), которая была охлаждена до 0°C, добавляли трет-бутилацетоацетат (15,1 мл, 89,0 ммоль). К смеси добавляли пиридин (13,8 мл, 171 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 15 мин. Затем к реакционной смеси по

каплям добавляли метиловый сложный эфир 4-(хлоркарбонил)бензойной кислоты (17,0 г, 85,6 ммоль) в дихлорметане (88 мл). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин, а затем при комнатной температуре в течение 90 мин. На данном этапе смесь обрабатывали 0,2 М раствором соляной кислоты (10 мл). Органический слой разбавляли дихлорметаном (70 мл), промывали 0,2 М раствором соляной кислоты (30 мл), отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали желтое масло, которое непосредственно применяли на следующем этапе (17,1 г, 68%). Способ 2, Rt 5,4 мин. MS (ESI) масса/заряд 321,2 [M+H⁺].

Этап 2. трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты.

трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-метилкарбоксифенил)-3-метилизоксазол-4-илкарбоновой кислоты.

Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(4-метоксикарбонил-бензоил)-3-оксомасляной кислоты [пример 1, этап 1] (7,45 г, 23,2 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (5,17 г, 74,4 ммоль), этанола (46,5 мл) и воды (32,2 мл) нагревали при 60-62°C в течение 2 ч. На этой стадии реакционной смеси позволяли охладиться и полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали неочищенный продукт, который изначально очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат 9/1 в качестве растворителя для элюирования с получением трет-бутилового сложного эфира 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (4,69 г, 64%). Способ 2, Rt 6,14 мин. MS (ESI) масса/заряд 318,2 [M+H⁺].

Этап 3. 5-(4-Метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота.

трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 2] (6,35 г, 20 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) и к этим компонентам добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и при этом удаляли летучие вещества. Продукт (5,2 г, 99%) применяли в существующем состоянии на этапе 4. Способ 2, Rt 4,08 мин. MS (ESI) масса/заряд 262 [M+H⁺].

Этап 4. Метиловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]}-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты.

5-(4-Метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-илкарбоновую кислоту [пример 1, этап 3] (3,91 г, 15,0 ммоль) суспендировали в толуоле (120 мл) и к этим компонентам добавляли диизопропилэтиламин (3,13 мл, 18,0 ммоль). К полученному в результате раствору добавляли дифенилфосфорилазид (3,56 мл, 16,5 ммоль) и эту смесь нагревали до 90°C. Через 15 мин медленно добавляли 1-(2-хлорфенил)этанол (2,98 мл, 22,5 ммоль) и нагревание продолжали в течение 4 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться в течение ночи. Эту смесь разбавляли толуолом, переносили в делительную воронку, экстрагировали водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (8,34 г). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте от 30 до 40% этилацетата в гексанах, с получением очищенного продукта (3,59 г, 58%) в виде трех фракций. Способ 2, Rt 5,70 мин. MS (ESI) масса/заряд 415,4 [M+H⁺].

Этап 5. 1-(4-{4-[1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]}-3-метилизоксазол-5-ил}бензойная кислота.

Метиловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]}-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 1, этап 4] (1,5 г, 3,62 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (1/1: 20 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (5,1 мл 1 М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 2, переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (0,8 г, 55%). Способ 2, Rt 4,77 мин. MS (ESI) масса/заряд 401,3 [M+H⁺].

Этап 6. Метиловый сложный эфир 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты.

1-Аминоциклопропанкарбоновую кислоту (202 мг, 2 ммоль) в метаноле (4 мл) охлаждали до -10°C и к этим компонентам по каплям добавляли тионилхлорид (581 мкл, 8 ммоль). Смеси позволяли нагреться и ее затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток повторно растворяли в кипящем спирте. К охлажденному раствору добавляли диэтиловый эфир до точки помутнения и тогда смесь подвергали искусственному охлаждению в течение 2 дней. Из полученного в результате осадка получали продукт (223 мг, 67%), который применяли на этапе 7.

Этап 7. Метиловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]}-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновой кислоты.

К 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]}-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоте [пример 1, этап 5] (49,8 мг, 0,12 ммоль) добавляли 1-гидроксибензотриазол (18 мг, 0,13 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)этилкарбодиимид (EDCI: 25 мг, 0,13 ммоль), дихлорметан (2 мл), диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,30 ммоль) и метиловый сложный эфир 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты [пример 1, этап 6] (20 мг, 0,13 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение ночи. На этой стадии смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), рас-

твором лимонной кислоты (5 мл) и водой. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (101 мг). Остаток очищали посредством препаративной TLC, элюируя 40% об./об. смесью этилацетата и гексана. После экстракции очищенного вещества в виде полосы получали продукт (55 мг, 92%). Способ 2, Rt 4,76 мин. MS (ESI) масса/заряд 498,4 $[M+H]^+$.

Этап 8. 1-(4-{4-[1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновая кислота.

Метилловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновой кислоты [пример 1, этап 7] (55 мг, 0,11 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 1:1 и обрабатывали гидроксидом лития (8 мг, 0,33 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. На этой стадии pH доводили до 2 соляной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (190 мг). Остаток очищали посредством препаративной TLC, элюируя 45% об./об. смесью ацетона и дихлорметана. После экстракции очищенного вещества в виде полосы получали продукт (22 мг, 41%). Способ 2, Rt 4,30 мин. MS (ESI) масса/заряд 484,6 $[M+H]^+$.

Пример 2. 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусная кислота.

Этап 1. Метилловый сложный эфир L-фенилглицина получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из L-фенилглицина (756 мг, 5 ммоль), который применяли непосредственно. Выход: 480 мг (58%).

Этап 2. Метилловый сложный эфир 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусной кислоты.

Метилловый сложный эфир 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусной кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 7 примера 1, из 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 1, этап 5] (58,1 мг, 0,14 ммоль) и метилового сложного эфира L-фенилглицина [пример 3, этап 1], который применяли без очистки. Выход: 60 мг (76%). Способ 2, Rt 5,41 мин. MS (ESI) масса/заряд 548,6 $[M+H]^+$.

Этап 3. 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусная кислота.

2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 8 примера 1, из метилового сложного эфира 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусной кислоты [пример 3, этап 2] (60 мг, 0,11 ммоль). Выход: 4 мг (11%). Способ 2, Rt 4,90 мин. MS (ESI) масса/заряд 534,4 $[M+H]^+$.

Пример 3. 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропановая кислота.

Этап 1. Метилловый сложный эфир D-фенилаланина.

Метилловый сложный эфир D-фенилаланина получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-фенилаланина (1,12 г, 7 ммоль).

Выход: 650 мг (53%).

Этап 2. Метилловый сложный эфир 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановой кислоты.

Метилловый сложный эфир 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 7 примера 1, из 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 1, этап 5] (58,1 мг, 0,14 ммоль) и метилового сложного эфира D-фенилаланина [пример 4, этап 1] с получением продукта (40 мг, 49%), который применяли непосредственно. Способ 2, Rt 5,6 мин. MS (ESI) масса/заряд 562,2 $[M+H]^+$.

Этап 3. 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановая кислота.

2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановую кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 8 примера 1, из метилового сложного эфира 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановой кислоты [пример 4, этап 2] (40 мг, 0,07 ммоль). Выход: 8 мг (21%). Способ 2, Rt 4,94 мин. MS (ESI) масса/заряд 548,5 $[M+H]^+$.

Пример 4. 2(R)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Этап 1. Метилловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты.

Метилловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-

ил]бензойной кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 4 примера 1, из 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (1,55 г, 5,9 ммоль) и 1-(R)-(+)-фенилэтанола. Выход: 1,18 г (52%).

Этап 2. 2(R)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойная кислота.

2(R)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойную кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 5 примера 1, из метилового сложного эфира 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты [пример 5, этап 1] (1,5 г, 3,62 ммоль). Выход: 1,04 г (91%). Способ 3, Rt 2,72 мин. MS (ESI) масса/заряд 367,3 [M+H⁺].

Этап 3. Метилловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты.

Метилловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 7 примера 1, из 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты [пример 5, этап 2] (64,7 мг, 0,18 ммоль) и метилового сложного эфира D-фенилаланина [пример 4, этап 1]. Выход: 100 мг (92%). Способ 3, Rt 3,04 мин. MS (ESI) масса/заряд 528,3 [M+H⁺].

Этап 4. 2(R)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота (натриевая соль).

2(R)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 8 примера 1, из метилового сложного эфира 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты [пример 5, этап 3] (100 мг, 0,19 ммоль). Неочищенное вещество (21 мг) растворяли в метаноле и обрабатывали 1н. гидроксидом натрия (40 мкл) перед высушиванием с получением продукта в виде его натриевой соли (22 мг, 22%). Способ 3, Rt 3,04 мин. MS (ESI) масса/заряд 514,3 [M+H⁺].

Пример 5. 2(S)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 5, из 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (64,7 мг, 0,18 ммоль) и метилового сложного эфира L-фенилаланина с получением продукта в виде его натриевой соли (18 мг, 18%). Способ 3, Rt 3,05 мин. MS (ESI) масса/заряд 514,3 [M+H⁺].

Пример 6. (R)-2-[[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Этап 1. трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-метоксикарбонилфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и трет-бутиловый сложный эфир 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.

Метилловый сложный эфир 4-(2-трет-бутоксикарбонил-3-оксобутирил)бензойной кислоты [пример 1, этап 1] (76,0 г, 208,8 ммоль неочищенного вещества из расчета 100% чистоты) растворяли в этаноле (2,2 л). К вышеуказанному раствору по каплям добавляли метилгидразин (9,72 г, 210,9 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при RT после окончания добавления. Завершение реакции подтверждали посредством LC/MS. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (700 мл) и промывали водой (2×500 мл). Органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Получали смесь продуктов в виде масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. Выход неочищенного продукта: 72,6 г. Способ 3, Rt 3,12 мин. MS (ESI) масса/заряд 331,0 [M+H⁺].

Этап 2. 5-(4-Метоксикарбонилфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота и 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота.

Смесь трет-бутилового сложного эфира 5-(4-метоксикарбонилфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и трет-бутилового сложного эфира 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 7, этап 1] (5,00 г, 15,13 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (120,0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (40,0 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50,0 мл). Его затем экстрагировали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (40 мл). Отделенный водный слой промывали этилацетатом (2×20 мл). Затем его обрабатывали с помощью 1 M HCl до pH 2. Затем его экстрагировали этилацетатом (2×35 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением белой твердой смеси кислот (3,0 г, 72%). TLC на пластине с силикагелем (15% ацетон в DCM): два флуоресцентных пятна, соответствующих двум изомерам с Rf: 0,2 и Rf: 0,125. Способ 3, Rt 2,94 мин. MS (ESI) масса/заряд 275,0 [M+H⁺];

Этап 3. Метилловый сложный эфир 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоты и метилловый сложный эфир 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоты.

Смесь изомерных кислот [пример 6, этап 2] (6,0 г, 21,88 ммоль) суспендировали в безводном толуо-

ле (180,0 мл) в атмосфере азота и при перемешивании. Затем добавляли диизопропилэтиламин (3,39 г, 26,24 ммоль). Получали прозрачный раствор, к которому добавляли дифенилфосфорилазид (7,22 г, 26,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 95°C. Затем по каплям добавляли (R)-(+)-1-фенилэтиловый спирт (4,008 г, 32,8 ммоль) при 95°C в течение периода 40 мин. Затем реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 5 ч при 95°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день ее разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (200,0 мл) и водой (2×500 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного маслянистого карбамата (12,5 г). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂), первоначального элюирования с помощью DCM (250 мл) и последующего градиентного элюирования смесью ацетон:DCM (от 2% ацетона в DCM до 10% ацетона в DCM). Получали два чистых изомера. Получали быстро движущийся изомер (1,667 г, 19,4%) и медленно движущийся изомер (2,132 г, 24,77%) [$> 95\%$ чистоты по результатам HPLC]. Получали фракцию, содержащую смесь изомеров (0,812 г, 9,4%). А) Медленно движущееся пятно. Способ 3, Rt 2,78 мин. MS (ESI) масса/заряд 394,2 [M+H⁺]; предварительно определено как метиловый сложный эфир (R)-4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты. В) Быстро движущееся пятно. Способ 3, Rt 2,80 мин. MS (ESI) масса/заряд 394,4 [M+H⁺]; предварительно определено как метиловый сложный эфир (R)-4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 4. 4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойная кислота.

Метиловый сложный эфир 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 3В] (240 мг, 0,61 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (2/1 об./об., 2,25 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1,2 мл 1 М водного раствора, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH 2, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (180 мг, 78%). Способ 3, Rt 2,81 мин. MS (ESI) масса/заряд 380,2 [M+H⁺].

Этап 5. Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты.

К 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоте [пример 7, этап 4] (100 мг, 0,26 ммоль) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (43 мг, 0,32 ммоль), EDCI (67 мг, 0,34 ммоль), диметилформамид (2 мл), диизопропилэтиламин (184 мкл, 1,06 ммоль) и метиловый сложный эфир D-фенилаланина [пример 4, этап 1] (86 мг, 0,39 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение ночи. На этой стадии смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали 1н. раствором гидроксида натрия (10 мл) и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (193 мг), который очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетат/дихлорметан, с получением титульного соединения (95 мг, 68%). По результатам HPLC чистота составляла $> 95\%$. Способ 3, Rt 2,91 мин. MS (ESI) масса/заряд 541,3 [M+H⁺].

Этап 6. (R)-2-[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты [пример 7, этап 5] (95 мг, 0,176 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 2:1 (2,25 мл) и обрабатывали 1 М раствором гидроксида лития (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH водного слоя доводили до 2 соляной кислотой, и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (112 мг). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте дихлорметан/ацетон. (90 мг, 97%). Способ 3, Rt 2,90 мин. MS (ESI) масса/заряд 527,5 [M+H⁺].

Пример 7. (R)-2-[4-[1,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Этап 1. 4-[1,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота.

Метиловый сложный эфир 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 3А] (240 мг, 0,61 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (2/1 об./об., 2,25 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1,2 мл 1 М водного раствора, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH 2, переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (205 мг, 89%). По результатам HPLC чистота составляла 97%. Способ 3, Rt 2,43 мин. MS (ESI) масса/заряд 380,2 [M+H⁺].

Этап 2. Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-

пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты.

К 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоте [пример 8, этап 1] (100 мг, 0,26 ммоль) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (43 мг, 0,32 ммоль), EDCI (67 мг, 0,34 ммоль), диметилформамид (2 мл), диизопропилэтиламин (184 мкл, 1,06 ммоль) и метиловый сложный эфир D-фенилаланина [пример 4, этап 1] (86 мг, 0,39 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение ночи. На этой стадии смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали 1н. раствором гидроксида натрия (10 мл) и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (150 мг), который очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетат/дихлорметан, с получением продукта (75 мг, 53%). По результатам HPLC чистота составляла > 97%. Способ 3, Rt 3,05 мин. MS (ESI) масса/заряд 541,2 [M+H⁺].

Этап 3. (R)-2-[[4-[1,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты [пример 8, этап 2] (75 мг, 0,139 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 2:1 (1,5 мл) и обрабатывали 1 М раствором гидроксида лития (0,28 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH водного слоя доводили до 2 соляной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта [> 95% чистоты по результатам HPLC] (60 мг, 82%). Способ 3, Rt 2,69 мин. MS (ESI) масса/заряд 527,5 [M+H⁺].

Пример 8. (R)-2-[[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота.

Этап 1. Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты.

Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-4-фторфенилаланина (1 г, 5,46 ммоль). Выход: 900 мг (71%). Способ 3, Rt 0,54 мин. MS (ESI) масса/заряд 198,3 [M+H⁺].

Этап 2. Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты.

Метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 5 примера 6, из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 4] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 8, этап 1]. Выход: 59 мг (80%).

Этап 3. (R)-2-[[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота.

(R)-2-[[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 6, из метилового сложного эфира (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 8, этап 2] (59 мг, 0,11 ммоль) с получением 55 мг продукта (87%). Способ 3, Rt 2,73 мин. MS (ESI) масса/заряд 545,4 [M+H⁺].

Пример 9. (R)-2-[[4-[1,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 7, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 8, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 8, этап 1]. Выход: 55 мг (87%). Способ 3, Rt 2,69 мин. MS (ESI) масса/заряд 545,4 [M+H⁺].

Пример 10. (R)-3-(4-Бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Этап 1. Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-бромфенил)пропионовой кислоты.

Титульное соединение получали с применением процедуры, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-4-бромфенилаланина (1 г, 4,1 ммоль). Выход: 550 мг (46%). Способ 3, Rt 1,70 мин. MS (ESI) масса/заряд 258,1 [M+H⁺].

Этап 2. (R)-3-(4-Бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8 (этапы 2 и 3), из 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 4] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-

бромфенил)пропионовой кислоты [пример 10, этап 1]. Выход: 30 мг (65%). Способ 3, Rt 3,03 мин. MS (ESI) масса/заряд 607,4 [M+H⁺].

Пример 11. (R)-3-(4-Бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 7, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира 3-(4-бромфенил)пропионовой кислоты [пример 10, этап 1]. Выход: 60 мг (80%). Способ 3, Rt 3,02 мин. MS (ESI) масса/заряд 619,2 [M+H⁺].

Пример 12. (R)-3-(4-Хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Этап 1. Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты.

Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты получали с применением процедуры, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-4-хлорфенилаланина (1 г, 5 ммоль). Выход: 940 мг (75%). Способ 3, Rt 0,03 мин. MS (ESI) масса/заряд 214,0 [M+H⁺].

Этап 2. (R,R)-3-(4-Хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8 (этапы 2 и 3), из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 6, этап 4] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты [пример 12, этап 1]. Выход: 40 мг (55%). Способ 3, Rt 2,80 мин. MS (ESI) масса/заряд 561,3 [M+H⁺].

Пример 13. (R)-3-(4-Хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 7, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 1] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты [пример 7, этап 1]. Выход: 40 мг (54%). Способ 3, Rt 3,00 мин. MS (ESI) масса/заряд 561,3 [M+H⁺].

Пример 14. (R)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Этап 1. Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты.

Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты получали с применением процедуры, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-3,4-дифторфенилаланина (1 г, 4,97 ммоль). Выход: 1,04 г (83%). Способ 3, Rt 0,16 мин. MS (ESI) масса/заряд 216,0 [M+H⁺].

Этап 2. (R)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8 (этапы 2 и 3), из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 6, этап 4] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты [пример 14, этап 1]. Выход: 30 мг (61%). Способ 3, Rt 2,96 мин. MS (ESI) масса/заряд 563,4 [M+H⁺].

Пример 15. (R)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты [пример 14, этап 1]. Выход: 20 мг (56%). Способ 3, Rt 2,71 мин. MS (ESI) масса/заряд 563,3 [M+H⁺].

Пример 16. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота.

Этап 1. Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты.

Гидрохлорид метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты получали с применением процедуры, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты и применяли непосредственно. Выход: 350 мг (100%).

Этап 2. Метилловый сложный эфир 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты.

Получали аналогично этапу 1 примера 4 с применением 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (3,47 г, 13,28 ммоль) и (R)-1-(2-хлорфенил)этанола. Выход = 1,81 г (4,36 ммоль, 25%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,31 мин. MS (ESI)

масса/заряд 415,5 [M+H⁺].

Этап 3. 4-{4-[1-((R)-2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойная кислота.

Получали аналогично этапу 2 примера 4 с применением метилового сложного эфира 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 2] (1,81 г, 4,46 ммоль). Выход = 1,70 г (4,25 ммоль, 95%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,01 мин. MS (ESI) масса/заряд 401,2 [M+H⁺].

Этап 4. (R)-2-(4-{4-[1-((R)-2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 4, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (50 мг, 0,13 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты [пример 16, этап 1]. Выход: 22 мг (34%). Способ 3, Rt 3,27 мин. MS (ESI) масса/заряд 512,5 [M+H⁺].

Пример 17. (R)-2-{4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота.

Этап 1. 4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойная кислота.

4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойную кислоту получали аналогично примеру 16 [этап 3] из 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (1 г, 3,3 ммоль) и (S)-1-(2-хлорфенил)этанола. Выход = 800 мг (2,19 ммоль, 60%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,67 мин. MS (ESI) масса/заряд 367,4 [M+H⁺].

Этап 2. (S,R)-2-{4-[3-Метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 4, из (S)-4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты [пример 18, этап 2] (61 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-фенилаланина. Выход = 30 мг (0,06 ммоль, 49%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 3,05 мин. MS (ESI) масса/заряд 514,5 [M+H⁺].

Пример 18. (S)-2-{4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты [пример 17, этап 2] (61 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира L-фенилаланина. Выход = 22 мг (0,04 ммоль, 36%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,87 мин. MS (ESI) масса/заряд 514,5 [M+H⁺].

Пример 19. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и метилового сложного эфира D-фенилаланина. Выход = 65 мг (0,12 ммоль, 77%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 566,3 [M+H⁺].

Пример 20. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и метилового сложного эфира D-4-фторфенилаланина. Выход = 65 мг (0,12 ммоль, 77%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 566,3 [M+H⁺].

Пример 21. (R)-3-(4-Хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и метилового сложного эфира D-4-хлорфенилаланина. Выход = 64 мг (0,11 ммоль, 74%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,11 мин. MS (ESI) масса/заряд 583,4 [M+H⁺].

Пример 22. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-3,4-дифторфенилаланина. Выход = 41 мг (0,07 ммоль, 47%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,96 мин. MS (ESI) масса/заряд 584,1 [M+H⁺].

Пример 23. (R)-3-(2-Хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-хлорфенилаланина. Выход = 41 мг (0,07 ммоль, 47%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,06 мин. MS (ESI) масса/заряд 584,2 [M+H⁺].

Пример 24. (R)-3-(4-Бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-бромфенилаланина. Выход = 65 мг (0,10 ммоль, 35%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,28 мин. MS (ESI) масса/заряд 626,3, 628,4 [M+H⁺].

Пример 25. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 70 мг (0,12 ммоль, 52%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,12 мин. MS (ESI) масса/заряд 566,5, 567,8 [M+H⁺].

Пример 26. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[(R)-1-(4-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 16, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-метилфенилаланина. Выход = 37 мг (0,07 ммоль, 43%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 3,13 мин. MS (ESI) масса/заряд 562,3 [M+H⁺].

Пример 27. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[(R)-1-(4-бромфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-трифторметилфенилаланина. Выход = 40 мг (0,06 ммоль, 44%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 3,00 мин. MS (ESI) масса/заряд 616,2 [M+H⁺].

Пример 28. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 16, из 4-{4-[(R)-1-(4-бромфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-цианофенилаланина. Выход = 17 мг (0,03 ммоль, 20%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 573,2 [M+H⁺].

Пример 29. (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота.

Этап 1. Этиловый сложный эфир 2-(4-цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Раствор трихлорацетилхлорида (12,92 мл, 115,8 ммоль) в дихлорметане (30 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере азота. Раствор этилпропенилового эфира (12,82 мл, 115,8 ммоль) и пиридина (9,36 мл, 115,8 ммоль) добавляли по каплям при скорости, необходимой для поддержания внутренней температуры при -10°C. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Смесь фильтровали, и твердые вещества промывали дихлорметаном (50 мл). Фильтраты выпаривали досуха в вакууме с получением масла (31,71 г). Это вещество растворяли в этаноле (400 мл) и обрабатывали гидрохлоридом 4-цианофенилгидразина (24,81 г, 139 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали *in vacuo*, остаток растворяли в EtOAc (1 л) и промывали 1н. водным раствором HCl (2×300 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением желтого твердого вещества (27,8 г). Его растирали в порошок с EtOAc (130 мл), а оставшиеся твердые вещества (не содержащие продукт) удаляли путем фильтрации. Фильтраты концентрировали до объема 50 мл и осажденные твердые вещества (не содержащие продукт) отфильтровывали. Фильтраты концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/ацетон от 100/0 до 88/12. Собранные фракции, которые содержали смесь двух изомерных продуктов, концентрировали досуха и растирали с метанолом с получением желаемого изомера [этилового сложного эфира 2-(4-цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты] в виде желтого твердого вещества (3,77 г, 14,8 ммоль, 13%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 256,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, J= 8,5 Гц, 2 H); 7,58 (s, 1H); 7,52 (d, J= 8,5 Гц, 2H); 4,27 (q, J= 7,1 Гц, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

Этап 2. 2-(4-Цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота.

Перемешиваемый раствор этилового сложного эфира 2-(4-цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [пример 29, этап 1] (500 мг, 1,96 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (10 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 6 ч, после чего в анализе посредством HPLC/MS выявляли приблизительно 60% преобразование в продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1н. водным раствором NaOH (100 мл). Органический слой содержал непрореагировавшее исходное вещество. Водный слой подкисляли до pH 1 1н. водным раствором HCl и полученную в результате суспензию экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (289 мг, 1,27 ммоль, 65%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,56 мин. MS (ESI) масса/заряд 228,3 [M+H⁺].

Этап 3. (R)-1-(2-Хлорфенил)этиловый сложный эфир [2-(4-цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-ил]карбаминовой кислоты.

2-(4-Цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-карбоновую кислоту [пример 30, этап 2] (218 мг, 0,96 ммоль) суспендировали в толуоле (10 мл) и обрабатывали диизопропилэтиламино (200 мкл, 1,16 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (230 мкл, 1,06 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(2-хлорфенил)этанол (227 мг, 1,44 ммоль) и температуру повышали до 105°C в течение 30 мин, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Реакцию считали завершённой по результатам HPLC/MS. После охлаждения летучие вещества удаляли in vacuo и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (120 мг, 0,31 ммоль, 33%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,84 мин. MS (ESI) масса/заряд 381,2 [M+H⁺].

Этап 4. 4-{5-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензойная кислота.

Раствор, содержащий 1-(2-хлорфенил)этиловый сложный эфир (R)-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2Н-пиразол-3-ил]карбаминовой кислоты (120 мг, 0,32 ммоль) и THF (1,5 мл), обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (1,5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч с последующим нагреванием до 45°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 1н. водным раствором NaOH (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 1 1н. водным раствором HCl и полученную в результате суспензию экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. Выход = 62 мг (0,16 ммоль, 49%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,14 мин. MS (ESI) масса/заряд 399,2 [M+H⁺].

Этап 5. Метилловый сложный эфир (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовой кислоты.

4-{5-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензойную кислоту (62 мг, 0,16 ммоль) растворяли в DMF (1,4 мл) и обрабатывали диизопропилэтиламино (112 мкл, 0,62 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли EDCI (40 мг, 0,20 ммоль) и HOBT (26 мг, 0,19 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли гидрохлорид метилового сложного эфира D-фенилаланина (50 мг, 0,23 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и переносили в делительную воронку. Органические вещества промывали 1н. водным раствором HCl и рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной TLC на пластинах (1000 мкм), элюируя смесью гексаны/этилацетат 7:3 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход = 35 мг (0,06 ммоль, 39%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,28 мин. MS (ESI) масса/заряд 561,3, 563,3 [M+H⁺].

Этап 6. (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропиононовая кислота.

Раствор, содержащий метилловый сложный эфир (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовой кислоты (35 мг, 0,06 ммоль) и THF (1 мл), обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (125 мкл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до pH 1 1н. водным раствором HCl. Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. Выход = 20 мг (0,04 ммоль, 61%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,19 мин. MS (ESI) масса/заряд 547,6, 550,6 [M+H⁺].

Пример 30. (R)-2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропиононовая кислота.

Этап 1. трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты.

Перемешиваемую суспензию MgCl₂ (2,97 г, 31,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота по каплям обрабатывали трет-бутилацетоацетатом (5,17 мл, 31,2 ммоль) и полученную в результате смесь охлаждали до 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин и затем обрабатывали посредством добавления пиридина по каплям (4,85 мл, 60,0 ммоль). Через 15 мин по каплям добавляли раствор 4-(хлорметил)бензоилхлорида (5,67 г, 30,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Полученную в результате смесь выдерживали при 0°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение до-

полнительного часа. Реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления воды (100 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой промывали 1н. водным раствором HCl (2×100 мл), затем высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в этаноле (60 мл) и обрабатывали раствором NH₂OH·HCl (6,67 г, 96,0 ммоль) в воде (13 мл). Эту смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся густой белый осадок фильтровали, прополаскивали этанолом и высушивали на воздухе. Маточную жидкость концентрировали и охлаждали до 0°C с получением второй партии твердого вещества, которую фильтровали и высушивали на воздухе. Общий выход = 5,82 г (19,0 ммоль, 63%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,49 мин. MS (ESI) масса/заряд 308,4 [M+H⁺].

Этап 2. 5-(4-Хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота.

трет-Бутиловый сложный эфир 5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (4,61 г, 15,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (7,5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS. Летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (3,8 г, 15,0 ммоль, количественный выход), которое применяли в существующем состоянии на следующем этапе.

Этап 3. (R)-1-Фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты.

5-(4-Хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту (3,0 г, 12,0 ммоль) суспендировали в толуоле (120 мл) и обрабатывали триэтиламин (2,02 мл, 14,4 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (2,85 мл, 13,2 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(фенил)этанол (1,9 г, 15,6 ммоль) и температуру повышали до 105°C в течение 30 мин, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS. После охлаждения летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (3,16 г, 8,52 ммоль, 71%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,02 мин. MS (ESI) масса/заряд 371,2 [M+H⁺].

Этап 4. Метилловый сложный эфир (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты.

Раствор, содержащий (R)-1-фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты (74 мг, 0,2 ммоль), DMF (2 мл) и триэтиламин (224 мкл, 1,6 ммоль), обрабатывали гидрохлоридом метилового сложного эфира D-фенилаланина (173 мг, 0,80 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc и водой и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный желтый маслянистый остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/EtOAc. Продукт получали в виде бесцветной пленки (77 мг, 0,15 ммоль, 75%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,67 мин. MS (ESI) масса/заряд 514,4 [M+H⁺].

Этап 5. (R)-2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовая кислота.

Раствор, содержащий метилловый сложный эфир (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты (77 мг, 0,15 ммоль) и THF (1,5 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (1,5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до pH ~5 1н. водным раствором HCl. Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (9 мг, 0,018 ммоль, 12%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,74 мин. MS (ESI) масса/заряд 500,5 [M+H⁺].

Пример 31. (R)-3-(2-Фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 10 мг (0,02 ммоль, 7%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,64 мин. MS (ESI) масса/заряд 518,4 [M+H⁺].

Пример 32. (R)-2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 30, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-трифторметилфенилаланина. Выход = 18 мг (0,03 ммоль, 11%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,10 мин. MS (ESI) масса/заряд 568,5

[M+H⁺].

Пример 33. (R)-3-Циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты [пример 17, этап 1]. Выход = 13 мг (0,03 ммоль, 35%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,82 мин. MS (ESI) масса/заряд 464,5 [M+H⁺].

Пример 34. (R)-3-(2-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 30, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-хлорфенилаланина. Выход = 38 мг (0,07 ммоль, 27%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,05 мин. MS (ESI) масса/заряд 534,2 [M+H⁺].

Пример 35. (R)-3-(4-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-хлорфенилаланина. Выход = 8 мг (0,01 ммоль, 5%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,13 мин. MS (ESI) масса/заряд 534,4 [M+H⁺].

Пример 36. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовая кислота.

Этап 1. (R)-1-(2-Хлорфенил)этиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты.

(R)-1-(2-Хлорфенил)этиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты получали аналогично этапам 1-3 примера 31 из 5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 30, этап 2] (1,95 г, 7,75 ммоль) и (R)-1-(2-хлорфенил)этанола (1,82 г, 11,62 ммоль). Выход = 1,33 мг (3,28 ммоль, 42%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,31 мин. MS (ESI) масса/заряд 405,3 [M+H⁺].

Этап 2. Метилловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты.

Метилловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты получали аналогично этапу 4 примера 31 из (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 36, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-фенилаланина. Выход = 45 мг (0,08 ммоль, 33%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,90 мин. MS (ESI) масса/заряд 548,5 [M+H⁺].

Этап 3. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовая кислота.

Получали аналогично этапу 5 примера J с применением следующих реагентов и количеств: метилловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты [пример 36, этап 2] (45 мг, 0,08 ммоль). Выход = 6 мг (0,01 ммоль, 14%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,69 мин. MS (ESI) масса/заряд 534,3 [M+H⁺].

Пример 37. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 36, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 30 мг (0,05 ммоль, 22%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,57 мин. MS (ESI) масса/заряд 552,3 [M+H⁺].

Пример 38. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 36, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-трифторметилфенилаланина. Выход = 38 мг (0,06 ммоль, 25%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,06 мин. MS (ESI) масса/заряд 602,6 [M+H⁺].

Пример 39. (R)-3-(2-Хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 36, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-

хлорфенилаланина. Выход = 8 мг (0,01 ммоль, 5%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,78 мин. MS (ESI) масса/заряд 569,3 [M+H⁺].

Пример 40. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 30 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 36, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты [пример 18, этап 1]. Выход = 8 мг (0,01 ммоль, 3%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,80 мин. MS (ESI) масса/заряд 498,4 [M+H⁺].

Пример 41. 2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота.

Этап 1. {n-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазол-ил]фенил} метилацетат.

(R)-1-Фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (1 г, 2,8 ммоль) смешивали с ацетатом калия (2 г, 14 ммоль) и йодидом натрия (0,5 г, 2,8 ммоль) и к этим компонентам добавляли N,N-диметилацетамид (20 мл). Смесь подвергали ультразвуковой обработке и затем нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетатом. Органический слой дополнительно промывали водой 4 раза, а затем насыщенным раствором хлорида натрия перед высушиванием над сульфатом магния.

Отфильтрованный раствор выпаривали с получением твердого вещества, которое применяли непосредственно. Выход: 0,94 г (2,4 ммоль, 87%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,89 мин. MS (ESI) масса/заряд 395,3 [M+H⁺].

Этап 2. (R)-1-Фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты.

В THF (20 мл) и метаноле (20 мл) растворяли {n-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазол-ил]фенил} метилацетат [пример 41, этап 1] (0,94 г, 2,4 ммоль) и к этим компонентам добавляли карбонат калия (981 мг, 7,1 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч при комнатной температуре, и тогда LC/MS указывала на образование одного продукта [HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 353,2 [M+H⁺]. Растворители выпаривали и остаток распределяли между насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который хроматографировали в градиенте 0-50% этилацетата в гексанах с получением продукта. Выход: 0,63 г (1,79 ммоль, 74%).

Этап 3. Метил-2-дiazофенилпропаноат.

Гидрохлорид метилового сложного эфира D-фенилаланина (2 г, 9,3 ммоль) распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который применяли непосредственно. Метилвый сложный эфир D-фенилаланина (836 мг, 4,7 ммоль) растворяли в хлороформе (20 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,055 мл, 0,94 ммоль). Раствор нагревали до температуры дефлегмирования при медленном добавлении по каплям изоамилнитрита (0,76 мл, 5,6 ммоль), которое завершали до кипения растворителя. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 30 мин с получением желтого раствора, который охлаждали до 0°C. Органический раствор промывали 1н. серной кислотой (25 мл), водой (20 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), водой (25 мл) и 1н. серной кислотой (25 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который хроматографировали в градиенте 0-5% этилацетата в гексанах с получением продукта. Выход: 0,65 г (3,4 ммоль, 72%).

Этап 4. Метилвый сложный эфир 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовой кислоты.

(R)-1-Фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 42, этап 2] (100 мг, 0,28 ммоль) и метил-2-дiazофенилпропаноат [пример 41, этап 3] (61 мг, 0,39 ммоль) суспендировали в бензоле (3 мл) во флаконе с завинчивающейся крышкой. К этим компонентам добавляли тетраацетат диородия (1 мг, 0,002 ммоль). Спустя 10 мин нахождения при комнатной температуре флакон нагревали до 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь хроматографировали в градиенте 0-20% этилацетата в гексанах с получением продукта. Выход = 52 мг (0,1 ммоль, 36%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,56 мин. MS (ESI) масса/заряд 515,5 [M+H⁺].

Этап 5. 2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота.

Метилвый сложный эфир 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовой кислоты (52 мг, 0,10 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 2/1 об./об. (4,5 мл), добавляли гидроксид лития (8 мг, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната на-

трия. Водный слой подкисляли до pH ~3 с помощью бн. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток выпаривали совместно с диэтиловым эфиром с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (22 мг, 0,043 ммоль, 44%). HPLC (254 нм): способ 3 Rt 3,03 мин. MS (ESI) масса/заряд 501,5 [M+H⁺].

Пример 42. 2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота.

Соединение из примера 42 получали аналогично примеру 41 из (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 42, этап 2] (100 мг, 0,28 ммоль), растворенного в 15% THF в бензоле (1,15 мл), с применением метил-2-диазофенилпропаноата, который синтезировали из гидрохлорида метилового сложного эфира L-фенилаланина (2 г, 9,3 ммоль). Выход: 20 мг (0,04 ммоль, 14%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,96 мин. MS (ESI) масса/заряд 501,6 [M+H⁺].

Пример 43. (RS)-3-Циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовая кислота.

Этап 1. Метилловый сложный эфир D,L-2-аминоциклопропилпропановой кислоты.

Получали аналогично этапу 6 примера 1 из D,L-2-аминоциклопропилпропановой кислоты (500 мг, 3,87 ммоль). Неочищенный остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который применяли непосредственно. Выход: 295 мг (2,06 ммоль, 53%).

Этап 2. R,S-Метил-2-диазоциклопропилпропаноат.

Получали аналогично этапу 3 примера 41 из метилового сложного эфира D,L-2-аминоциклопропилпропановой кислоты (295 мг, 2,06 ммоль) и применяли непосредственно. Выход: 200 мг (1,29 ммоль, 62%).

Этап 3. Метилловый сложный эфир (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты.

Получали аналогично этапу 4 примера 41 из (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 42, этап 2] (90 мг, 0,25 ммоль), растворенного в 15% THF в бензоле (1 мл), и R,S-метил-2-диазоциклопропилпропаноата [пример 44, этап 2] (118 мг, 0,75 ммоль). Выход: 50 мг (0,1 ммоль, 40%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 2,99 мин. MS (ESI) масса/заряд 479,1 [M+H⁺].

Этап 4. (RS)-3-Циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовая кислота.

Получали аналогично этапу 5 примера 41 из метилового сложного эфира (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты [пример 44, этап 3] (50 мг, 0,1 ммоль). Выход: 21 мг (0,1 ммоль, 40%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,06 мин. MS (ESI) масса/заряд 465 [M+H⁺].

Пример 44. (RS)-3-(4-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовая кислота.

Этап 1. Метилловый сложный эфир D,L-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропановой кислоты.

Получали аналогично этапу 6 примера 1 из D,L-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (600 мг, 3 ммоль). Неочищенный остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который применяли непосредственно. Выход: 698 мг (3,3 ммоль, 100%).

Этап 2. R,S-Метил-2-диазо-(4-хлорфенил)пропаноат.

Получали аналогично этапу 3 примера 42 из метилового сложного эфира D,L-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропановой кислоты [пример 44, этап 1] (698 мг, 3,3 ммоль) и применяли непосредственно. Выход: 275 мг (1,33 ммоль, 40%).

Этап 3. Метилловый сложный эфир (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты.

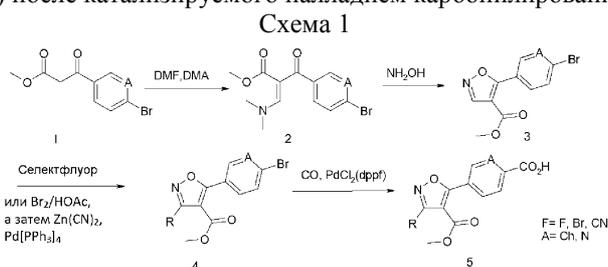
Получали аналогично этапу 4 примера 42 из (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 41, этап 2] (90 мг, 0,25 ммоль), растворенного в 15% THF в бензоле (1 мл), и R,S-метил-2-диазо-3-(4-хлорфенил)пропаноата [пример 44, этап 2] (200 мг, 0,89 ммоль). Выход: 55 мг (0,1 ммоль, 40%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,49 мин. MS (ESI) масса/заряд 549,6 [M+H⁺].

Этап 4. (RS)-3-(4-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовая кислота.

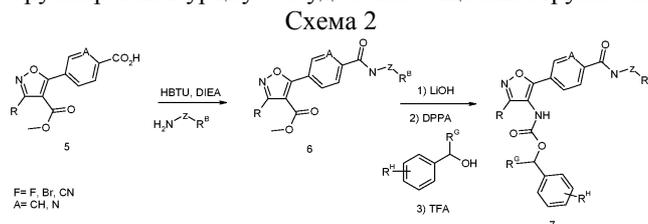
Получали аналогично этапу 5 примера 41 из метилового сложного эфира (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты [пример 44, этап 3] (55 мг, 0,1 ммоль). Выход: 20 мг (0,04 ммоль, 37%). HPLC (254 нм): способ 3, Rt 3,26 мин. MS (ESI) масса/заряд 535 [M+H⁺].

Определенные замещенные изоксазолы получают после формирования соответствующего арил-

изоксазола (3, схема 1). При прямом фторировании или бромировании и цианировании получают арил-бромид (4) или кислоту (5) после катализируемого палладием карбонилирования.



Кислоту (5, схема 2) можно подвергнуть прямому сочетанию с аминами с получением амидных промежуточных соединений (6), которые можно преобразовать в карбаматные продукты (7) после кислотного гидролиза, перегруппировки Курциуса и удаления защитных групп с помощью кислоты.



Пример 57. Анализы связывания с рецепторами.

Сродство связывания соединений формулы I-XII определяли на основании их способности к вытеснению тритированной лизофосфатидной кислоты ($[^3\text{H}]$ -LPA) из клеток CHO, экспрессирующих LPA1R, согласно протоколу, сходному с описанным в литературном источнике 17. В 96-луночном формате клетки CHO, экспрессирующие LPA1R человека [Cerep], обрабатывали с помощью $[^3\text{H}]$ -LPA (2 нМ). В каждую лунку добавляли тестируемые соединения в повышающейся концентрации и инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин. На данном этапе планшеты промывали, и в лунках рассчитывали радиоактивность. Результаты сравнивали с контролем, где клетки обрабатывали с помощью $[^3\text{H}]$ -LPA в присутствии 10 мкм немеченой LPA. Специфическое связывание лиганда с рецепторами определяли как разницу между общим связыванием и неспецифическим связыванием, определенную в присутствии избытка немеченого лиганда. Результаты выражали в виде процента от контрольного специфического связывания ((измеренное специфическое связывание/контрольное специфическое связывание) $\times 100$) и в виде процентного ингибирования контрольного специфического связывания (100 - ((измеренное специфическое связывание/контрольное специфическое связывание) $\times 100$)), полученных в присутствии тестируемых соединений. Значение IC_{50} (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование контрольного специфического связывания) и коэффициент Хилла (nH) определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривой конкурентного вытеснения, построенной по средним значениям для повторностей с помощью подбора кривой по уравнению Хилла ($Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C50)^{nH})]$), где Y = специфическое связывание, D = минимальное специфическое связывание, A = максимальное специфическое связывание, C = концентрация соединения, C50 = IC_{50} и nH = угловой коэффициент). Данный анализ выполняли с помощью программного обеспечения, разработанного в Cerep (программного обеспечения Hill), и его результаты подтверждали путем сравнения с данными, полученными с помощью коммерческого программного обеспечения SigmaPlot® 4.0 для Windows® (© 1997, разработанного в SPSS Inc.). Константу ингибирования (K_i) рассчитывали с помощью уравнения Ченга-Пруссоффа ($K_i = \text{IC}_{50}/(1 + (L/\text{KD}))$), где L = концентрация радиолганда в анализе, а KD = сродство радиолганда к рецептору). Для определения Kd применяли график Скэтчарда.

Пример 58. Анализ потока ионов кальция.

Ингибирование стимулированного LPA потока Ca^{2+} применяли для оценки активности соединений при помощи технологии FLIPR в формате 96-луночных планшетов. Применяемый аналитический буфер представлял собой модифицированный сбалансированный солевой раствор Хэнкса (HBSS), где HBSS содержал добавки в виде 20 мМ HEPES и 2,5 мМ пробенецида при pH 7,4 (Millipore, GPCR Profiler®). Клетки, экспрессирующие LPA1R (Millipore), высевали в планшеты и подготавливали за 24 ч до анализа тестируемых образцов. Поток ионов Ca^{2+} оценивали на основании флуоресценции флуоресцентного несмываемого красителя для Ca^{2+} . Данные об антагонистах получали из планшетов с концентрациями LPA, достаточными для получения 80% эффективности [EC_{80}]. Процентное ингибирование рассчитывали по снижению эффективности в зависимости от концентрации соединений формулы I-VI. Данные об ингибировании применяли для расчета IC_{50} соединений для определения дозозависимого эффекта.

Анализ агонистов проводили на приборе FLIPR^{TETRA}, где в аналитический планшет добавляли тестируемое(тестируемые) соединение(соединения), контрольные инертные вещества и эталонный агонист после установления исходного уровня флуоресценции. Анализ агонистов продолжался в общей сложно-

сти 180 с и применялся для оценки способности каждого соединения к активации каждого анализируемого GPCR. После завершения анализа агонистов аналитический планшет извлекали из FLIPR^{TETRA} и инкубировали при 25°C в течение 7 мин. После окончания периода инкубирования аналитический планшет помещали обратно во FLIPR^{TETRA}, и начинали анализ антагонистов.

Анализ антагонистов.

Используя значения активности EC₈₀, определенные в ходе анализа агонистов, во все лунки с предварительно инкубированными образцами соединений вводили эталонный агонист в концентрации EC₈₀ после установления исходного уровня флуоресценции. Анализ антагонистов проводили с применением того же аналитического планшета, который применяли для анализа агонистов. Анализ антагонистов проводили на приборе FLIPR^{TETRA}, где в соответствующие лунки добавляли 9 контрольных инертных веществ и эталонный агонист в концентрации EC₈₀. Анализ антагонистов продолжался в общей сложности 180 с и применялся для оценки способности каждого соединения к блокированию каждого анализируемого GPCR.

Обработка данных.

Все данные с аналитических планшетов подвергали соответствующим поправкам на исходный уровень. После применения поправок на исходный уровень экспортировали максимальные значения флуоресценции и обрабатывали данные для расчета процентной активации (по сравнению с Emax для эталонного агониста и значениями для контрольного инертного вещества), процентного ингибирования (по сравнению с EC₈₀ и значениями для контрольного инертного вещества) и дополнительных статистических показателей (т.е. Z'-фактора, процентной вариации значений данных среди различных повторностей) для оценки качества данных из каждого планшета. Если данные с аналитических планшетов отвергали, то проводили дополнительные эксперименты. Все кривые зависимости "доза-эффект" строили при помощи GraphPad Prism. Подбор кривых производили путем использования уравнения "сигмоидальной кривой зависимости "доза-эффект" (с переменной крутизной)", где нижний параметр устанавливали равным "0". При необходимости верхний параметр устанавливали равным "100" для лучшего предсказания значений активности, если по анализируемым концентрациям не была построена сплошная кривая.

Данные об антагонистической активности иллюстративных соединений, полученных согласно способам синтеза, раскрытым в данном документе, представлены в таблице.

Полученные *in vitro* биологические данные об иллюстративных соединениях формулы I. Если не указано иное, тестируемые соединения в функциональном анализе потока Ca²⁺, опосредованного LPA1R, характеризовались IC₅₀, составляющей менее 50 мкМ

Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R	Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R	Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R
1	C	19	A	36	A
		20	A	37	A
2	D	21	A	38	A
3	B	22	A	39	A
4	A	23	A	40	A
5	D	24	A	41	A
6	D	25	A	42	B
7	D	26	A	43	A
8	D	27	A	44	A
9	D	28	C	45	A

10	D	29	D		
11	D	29	C		
12	D	30	A		
13	D	30	A		
14	D	31	A		
15	D	32	A		
16	A	33	A		
17	D	34	A		
18	D	35	A		

Если не указано иное, тестируемые соединения в функциональном анализе потока Ca^{2+} , опосредованного LPA1R, характеризовались IC_{50} , составляющей менее 50 мкМ. А = менее 0,3 мкМ; В = более 0,3 и менее 1 мкМ; С = более 1 и менее 50 мкМ; D = более 50 мкМ.

Литературные источники.

- 1) Gyorkos A. C., Corrette C. P., Cho S. Y., Turner T. M., Aso K., Kori M., Gyoten M., Condroski K. R., Siedem C. S., Boyd S. A. WO2005099688, 2005.
- 2) Maiti, Swarupananda; Sridharan, Vellaisamy; Menendez, J. Carlos; Journal of Combinatorial Chemistry, 2010, vol. 12, # 5 p. 713 – 722.
- 3) Takagi M., Nakamura T., Matsuda I., Kiguchi T., Ogawa N., Ozeki H. US2009/36450 A1, 2009.
- 4) Lee, Len F.; Schlepplik, Francis M.; Howe, Robert K.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985, vol. 22, p. 1621 – 1630.
- 5) Dehmel, Florian; Abarbri, Mohamed; Knochel, Paul; Synlett, 2000, # 3 p. 345 – 346.
- 6) Abarbri, Mohamed; Thibonnet, Jerome; Berillon, Kaurent; Dahmel, Florian; Rottlaender, Mario; Knochel, Paul; Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, # 15 p. 4618 – 4634.
- 7) Gagnon et al.; Canadian Journal of Chemistry, 1953, vol. 31, p. 673, 682.

- 8) Malki, Fatiha; Touati, Abdelkader; Rahal, Said; Moulay, Saad; Asian Journal of Chemistry, 2011, vol. 23, # 3 p. 961 – 967.
- 9) Ohata S., Kato K., Toriyabe K., Ito Y., Hamaguchi R., Nakano Y., EP2202226 A1, 2010.
- 10) Maekawa T., Hara R., Odaka H., Kimura H., Mizufune H., Fukatsu K., WO03099793, 2003.
- 11) Sam, Sik Kim; Bo, Seung Choi; Jae, Hoon Lee; Ki, Kon Lee; Tae, Hee Lee; Shin, Hyunik; Young, Ho Kim; Synlett, 2009, # 4 p. 599 – 602.
- 12) Zhu, Yulin; Pan, Yuanjiang; Huang, Shenlin; Synthetic Communications, 2004, vol. 34, # 17 p. 3167 – 3174.
- 13) Pathak, Vijai Nath; Gupta, Ragini; Varshney, Bindu; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 2008, vol. 47, # 3 p. 434 – 438.
- 14) Pierre, Fabrice; O'Brien, Sean E.; Haddach, Mustapha; Bourbon, Pauline; Schwaebe, Michael K.; Stefan, Eric; Darjania, Levan; Stansfield, Ryan; Ho, Caroline; Siddiqui-Jain, Adam; Streiner, Nicole; Rice, William G.; Anderes, Kenna; Ryckman, David M.; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, # 6 p. 1687 – 1691.
- 15) Boes M., Galley G., Godel T., Hoffmann T., Hunkeler W., Schnider P., Stadler H. US6756380, 2004.
- 16) Aissaoui H., Boss C., Hazemann J., Koberstein R., Siegrist R., Sifferlen T. US2011105491, 2011.
- 17) An S., Dickens M. A., Bleu T., Hallmark O. G., Goetzl E. J. Biochemical and Biophysical Research Communications (1997) **231**, 619–622.
- 18) P Schenone, P Fossa, G Menozzi, (1991) Journal of Heterocyclic Chemistry, 1991, vol. 28, # 2 p. 453 – 457.
- 19) T Kimura, N Ohkawa, A Nakao, T Nagasaki, T Shimozato (2006). EP1632488 A1.
- 20) ND Smith, SP Govek, M Kahraman, JD Julien, JY Nagasawa, KL Douglas, CL Bonnefous, AG Lai. (2013) WO2013/142266 A1.
- 21) B Cottyn, F Terrier, D Vichard, P Nioche, Pierre; Raman. (2007) Synlett, # 8 p. 1203 – 1206.
- 22) SL Buchwald, TD Senecal, W Shu, Wei. (2013) Angewandte Chemie - International Edition, **2013**, vol. 52, # 38 p. 10035 – 10039.
- 23) X Guo, W Hu, H Huang, (2007) Angewandte Chemie - International Edition, 2007, vol. 46, # 8 p. 1337 – 1339.
- 24) SK Shah, QT Truong, H Qi, WK Hagmann (2005). WO2005044785A1.

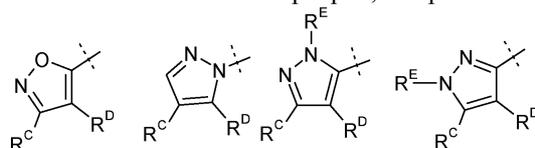
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение имеет структуру формулы I

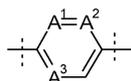


или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарен, выбранный из одного из следующих:



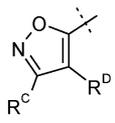
где пунктирная линия указывает на точку присоединения кольца А к кольцу В;
кольцо В представляет собой



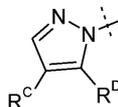
- где A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой $=CH-$ или $-CH=$;
 кольцо C отсутствует;
 R^A представляет собой $-CO_2H$;
 L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$;
 W представляет собой C_1-C_3 -алкилен и
 Z представляет собой C_1-C_6 -алкилен, C_3-C_6 -циклоалкилен или $-CHR^L-$;
 L^2 отсутствует;
 R^C представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ -алкил, C_1-C_4 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_4 -фторалкил, $-CN$ или $-H$; а
 R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH_2-CY$, $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$,
 где X представляет собой $-O-$;
 R^E представляет собой $-H$, $-C_1-C_4$ -алкил;
 R^F представляет собой $-H$ или $-C_1-C_4$ -алкил;
 R^G представляет собой $-C_1-C_4$ -алкил;
 CY представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} -арил, где если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;
 каждый R^H независимо выбран из $-H$, галогена, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -фторалкила, C_1-C_4 -фторалкокси, C_1-C_4 -алкокси;
 каждый R^J независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 -алкил;
 R^L представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, фенил $-C_1-C_4$ -алкилен- $(C_3-C_6$ -циклоалкил), $-C_1-C_4$ -алкилен-(фенил), где указанный фенил возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_4 -алкила, $-CN$ или C_1-C_4 -фторалкила.

2. Соединение по п.1,

где (1) кольцо A имеет структуру



(2) кольцо A имеет структуру

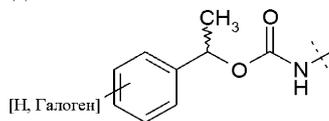


3. Соединение по п.1, где R^C представляет собой $-F$, а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$.

4. Соединение по п.3, где R^G представляет собой $-CH_3$ и R^F представляет собой $-H$ или $-CH_3$.

5. Соединение по п.4 в R - или S -конфигурации, где CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

6. Соединение по п.5, где R^F представляет собой $-H$ и R^D имеет структуру



7. Соединение по п.5, где R^F представляет собой $-H$ и R^G находится в R -конфигурации.

8. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановую кислоту, 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-

ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту, (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

9. Соединение по п.8, где соединение представляет собой (R,S)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовую кислоту.

10. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения лизофосфатидная кислота-зависимого заболевания или состояния.

11. Лекарственное средство для лечения субъекта с лизофосфатидная кислота-зависимым заболеванием или состоянием, содержащее соединение по п.1.

12. Применение по п.10, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

13. Лекарственное средство по п.11, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

14. Соединение по п.8, где соединение представляет собой (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

15. Соединение по п.8, где соединение представляет собой (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

