

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992121** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.03

(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

(62) 201591607; 2014.03.17

(71) Заявитель:
ЭПИДЖЕН БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Битон Грэхем, Туччи Фабио К., Равула
Сатиш Б., Шах Чандравадан Р., Луу
Хиен (US)

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

(57) Описаны гетероциклические соединения, представляющие собой лиганды рецепторов лизофосфатидной кислоты, применимые в лечении заболеваний и состояний, зависящих 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 и (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил]-2-фтордифенил-4-ил}циклопропанкарбоновую кислоту.

A1

201992121

201992121

A1

Гетероциклические соединения, применимые в лечении заболеваний

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 1 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.

В одном аспекте эти соединения применимы для лечения фиброза органов (например, печени, почки, легкого, сердца и т.п.), заболеваний печени (например, 5 острого гепатита, хронического гепатита, фиброза печени, цирроза печени, портальной гипертензии, регенерационной недостаточности, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипофункции 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, 10 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 15 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, 20 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, заболеваний, ассоциированных с нарушением ангиогенеза (в 25 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), 30 диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), рубцующегося пемфигоида, рубцевания после фильтрационного хирургического лечения глаукомы и т.п.).

Соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы I, имеющие структуру:

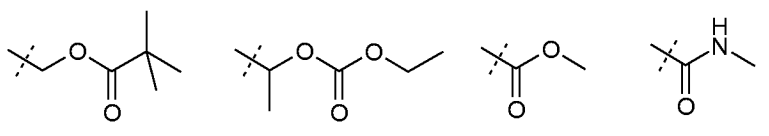


5 где R^{A} представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{B}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{B}}$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

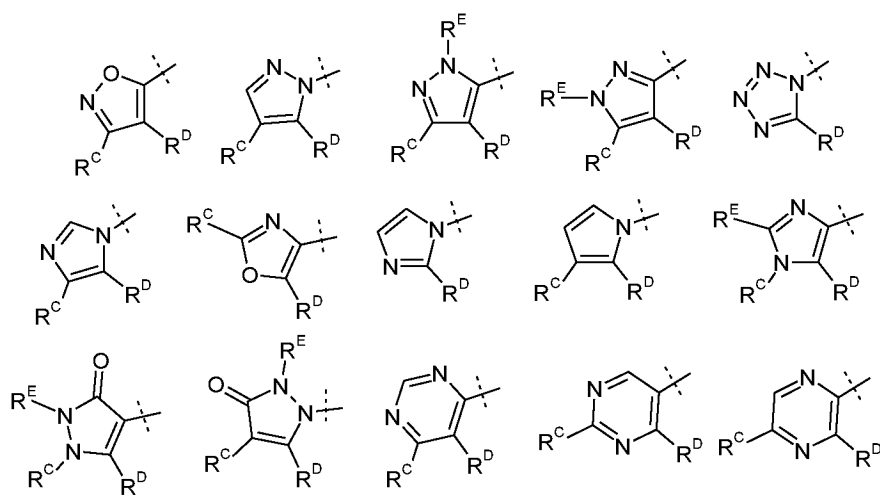
L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный C_1 - C_6 фторалкилен, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен или $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^{\text{J}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$, где W представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 алкилен или необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$, Z представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилен или C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

L^2 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, C_1 - C_6 фторалкилен, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{B}})-$;

где R^{B} представляет собой $-\text{H}$ или необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



кольцо A представляет собой 5- или 6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



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

где один из R^C и R^D представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄фторалкил,

5 а другой R^C или R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)C(=O)X-CY, -C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY или -C(=O)-N(R^F)-C(R^G)₂X-CY, где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-;

R^E представляет собой -H, C₁-C₄алкил или C₁-C₄фторалкил;

R^F представляет собой -H или C₁-C₄алкил;

10 R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой C₁-C₄алкилен и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

15 CY представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀циклоалкил, необязательно замещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ,

20 где каждый R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄гетероалкил;

где каждый R^J независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-

С₆алкил, необязательно замещенный С₁-С₆гетероалкил, необязательно замещенный С₁-С₆фторалкил, необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил), -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный арил) или -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), и

где R^L независимо представляет собой -H, необязательно замещенный С₁-С₆алкил, необязательно замещенный С₁-С₆гетероалкил, необязательно замещенный С₁-С₆фторалкил, необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил), -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный арил) или -С₁-С₄алкилен-(необязательно замещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или С₁-С₆алкил или группы R^L независимо представляют собой С₁-С₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или если W представляет собой -C(R^L)₂-, или Z представляет собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или С₁-С₆алкил или группы R^L независимо представляют собой С₁-С₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный С₃-С₁₀циклоалкилен, необязательно замещенный С₂-С₁₀гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H, где R^H определен ранее; и

кольцо С отсутствует или представляет собой необязательно замещенный С₃-С₁₀циклоалкилен, необязательно замещенный С₂-С₁₀гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен, при

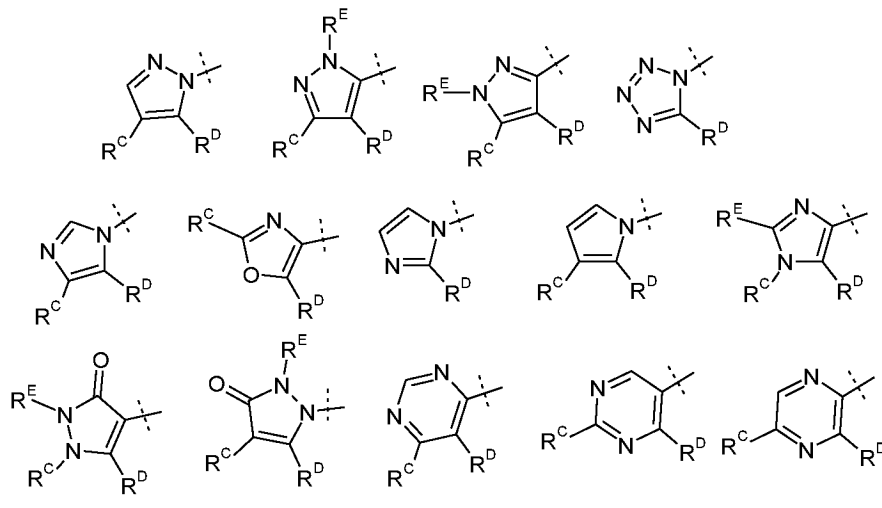
этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ранее;

где, если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, кольцо С отсутствует, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV-
5 представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой -CH₃, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃,

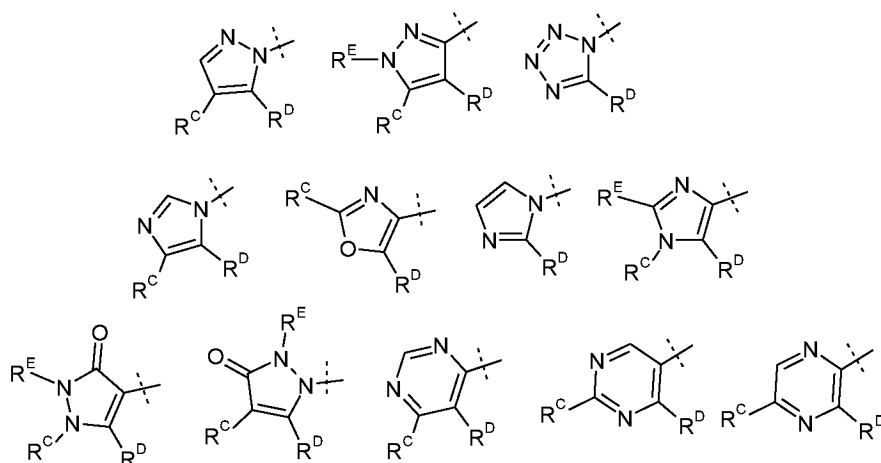
или если кольцо В представляет собой необязательно замещенный арилен, а
10 кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен, или кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C₁-C₆алкилен,

и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -
15 CO₂R^B,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:



а если кольцо В представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкилен, кольцо С
представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1
20 представляет собой C₁-C₆алкилен, R^C представляет собой -CH₃, а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо А имеет одну из следующих структур:



Другие соединения по настоящему изобретению имеют структуры, указанные в данном документе в нумерованных вариантах осуществления и формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 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.

15 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, HPLC, 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 вариабельной 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 -гибридизированного 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 алкенильных, алкинильных, циклоалкильных и арильных компонентов. Насыщенные алкильные компоненты содержат насыщенные атомы углерода (sp^3 -гибридизированные) 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 C1-C8алкил означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C_{1-6} алкил или C1-C6 означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Если алкильный заместитель, компонент или группа определены, частица может включать метил, этил, 1-пропил (*н*-пропил), 2-пропил (*изо*пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (*н*-бутил), 2-метил-1-пропил (*изо*бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 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, алкенила, алкинильных групп,

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, C₃₋₈алкил или C₃-C₈алкил означает циклоалкильные заместитель, компонент или группу, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C₃₋₆алкил или C₃-C₆ 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 спиротсистемы) 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 алкенила, алкинила, 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
 5 заместитель может представлять собой монарадикал 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
 10 которой он связан, посредством атома углерода, участвующего в образовании циклической системы углеродного кольца циклоалкильной группы, который не является ароматическим атомом углерода.

"Алкиламин", как используется в данном документе, означает группу, компонент или заместитель $-N(\text{алкил})_x\text{H}_y$, где x и y независимо выбраны из группы $x=1$,
 15 $y=1$ и $x=2$, $y=0$. Алкиламин включает группы $-N(\text{алкил})_x\text{H}_y$, в которых $x=2$ и $y=0$, а алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическую кольцевую систему.

"Гетероалкилен", как используется в данном документе, означает алкиленовые (т.е. алкандиоловые) группу, компонент или заместитель, в которых один или
 20 несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от атома углерода, например, атома кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. Гетероалкилен включает $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилен или $\text{C}_1\text{-C}_4$ гетероалкилен. Иллюстративные гетероалкилены включают, без ограничения, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ и т.п.

"Биоизостерный аналог группы карбоновой кислоты", как используется в

10

Если алкенильные компонент, группа или заместитель определены, частица

включает в качестве примера, а не ограничения, любые алкильные или циклоалкильные группы, компоненты или заместители, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько двойных связей, метилен ($=CH_2$), метилметилен ($=CH-CH_3$), этилметилен ($=CH-CH_2-CH_3$), $=CH-CH_2-CH_2-CH_3$, винил ($-CH=CH_2$), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изобутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метилциклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил, циклогексенил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь компоненты, содержащие только атомы углерода, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Если алкенил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкенил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством ненасыщенного атома углерода, участвующего в образовании двойной связи в алкенильных компоненте или группе, если не указано иное.

"Алкинил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, которые содержат один или несколько компонентов с тройной связью (т.е. $-C\equiv C-$), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более, обычно 1 или 2 тройные связи, необязательно содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более двойных связей, при этом остальные связи (если имеются) являются одинарными связями, и содержат связанные нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода, т.е. линейную, разветвленную, циклическую группировку или любую их комбинацию, кроме тех случаев, когда алкинильный компонент представляет собой этинил. Количество атомов углерода в алкинильных компоненте или группе может варьировать и обычно составляет от 2 до приблизительно 50, например, приблизительно 2-30 или приблизительно 2-20, если не указано иное, например, C_{2-8} алкинил или C_{2-8} алкинил означает алкинильный компонент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Алкинильные группы обычно будут иметь 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода.

Если алкинильные компонент или группа определены, частица включает в качестве примера, а не ограничения, любые алкильные компоненты, группы или заместители, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько двойных связей, этинил, пропинил, бутинил, изобутинил, 3-метил-2-бутинил, 1-пентинил, циклопентинил, 1-метилциклопентинил, 1-гексинил, 3-гексинил, циклогексинил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь компоненты,

содержащие только атомы углерода, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Если алкинил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкинил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством одного из ненасыщенных атомов углерода алкинильной функциональной группы.

"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 монарадикал или бирадикал (т.е. ариленовую 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 алкенил", "замещенный алкинил", "замещенный алкиларил", "замещенный арилалкил", "замещенный гетероцикл", "замещенный арил" и т.п., как используется в данном документе, означают алкильные, алкенильные, алкинильные, алкиларильные, арилалкильные, гетероциклические, 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 алкенил", "необязательно замещенный алкинил", "необязательно замещенный алкиларил", "необязательно замещенный арилалкил", "необязательно замещенный гетероцикл", "необязательно замещенный арил", "необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный алкилгетероарил", "необязательно замещенный гетероарилалкил" и т.п., как используется в данном документе, означают алкильные, алкенильные, алкинильные, алкиларильные, арилалкильные, гетероциклические,

арильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероарилалкильные 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- (*o*-), мета- (*m*-) или пара- (*p*-). 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.

Необязательно замещенные или замещенные заместитель, компонент или группа включают таковые, имеющие одну или несколько дополнительных групп, замещающих их атом(атомы) водорода, отдельно и независимо выбранных из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической группы, гидроксид, алкоксид, арилоксид, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогена, нитро, галогеналкила, фторалкила, фторалкоксид и амина, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. В качестве примера, а не ограничения, необязательный(необязательные) заместитель(заместители) может(могут) представлять собой галогенид, -CN, -NO₂ или LsRs, где каждый Ls независимо выбран из связи, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O- или -(C₁-C₆алкилена)-; а каждый Rs выбран из -H, алкила, фторалкила, гетероалкила, циклоалкила, арила, гетероарила или гетероциклоалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеуказанных заместителей, могут быть найдены в таких источниках, как Greene and Wuts, приведенный выше. Необязательные заместители включают выбранные из группы, состоящей из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -N(CH₃)₂, алкила, фторалкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкоксид, арилоксид, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона, выбранные из группы, состоящей из галогена, -CN, -NH₂, -OH, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-алкила, -C(=O)N(алкила)₂, -S(=O)₂NH₂, -

$S(=O)_2NH$ (алкила), $-S(=O)_2N$ (алкила)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, $-S$ -алкила и $-S(=O)_2$ алкила, или выбранные из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. Необязательно замещенные заместитель, компонент или группа в

5 типичном случае замещены одной или двумя предыдущими группами или, в более типичном случае, одной из предыдущих групп. Необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклических или циклических, насыщенных или ненасыщенных атомах углерода, за исключением ароматических атомов углерода) дополнительно включает оксо ($=O$).

10 "Гетероцикл" или "гетероциклический", как используется в данном документе, означает циклоалкил или ароматическую кольцевую систему, где один или несколько, обычно 1, 2 или 3, но не все из атомов углерода, образующих кольцевую систему, замещены гетероатомом, который представляет собой атом, отличный от атома углерода, включающий N, O, S, Se, B, Si, P, обычно N, O или S,

15 где два или более гетероатомов могут быть смежными друг с другом или разделены одним или несколькими атомами углерода, обычно 1-17 атомами углерода, 1-7 атомами или 1-3 атомами. Гетероциклы включают гетероароматические кольца (также известные как гетероарилы) и гетероциклоалкильные кольца (также известные как гетероалициклические группы), содержащие от одного до четырех

20 гетероатомов в кольце(кольцах), где каждый гетероатом в кольце(кольцах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что ни в одном кольце не содержатся два смежных атома O или S.

Неароматические гетероциклические заместители, компоненты или группы

25 (также известные как гетероциклоалкилы) имеют по меньшей мере 3 атома в своей кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы имеют по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе и включают бензоконденсированные кольцевые системы. Гетероциклические группы с 3, 4, 5, 6 и 10 атомами включают азиридирил, азетидинил, тиазолил, пиридил и хинолинил, соответственно.

30 Неароматическими гетероциклическими заместителями, компонентами или группами являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил,

тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридирил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолирил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолирил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолирил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Ароматические гетероциклические группы включают в качестве примера, а не ограничения, пиридирил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолирил, изохинолирил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолирил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуририл, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолирил, хиноксалирил, нафтиридирил и фуропиридирил. Неароматические гетероциклы могут быть замещены одним или двумя оксокомпонентами (=O) и включают пирролидин-2-он.

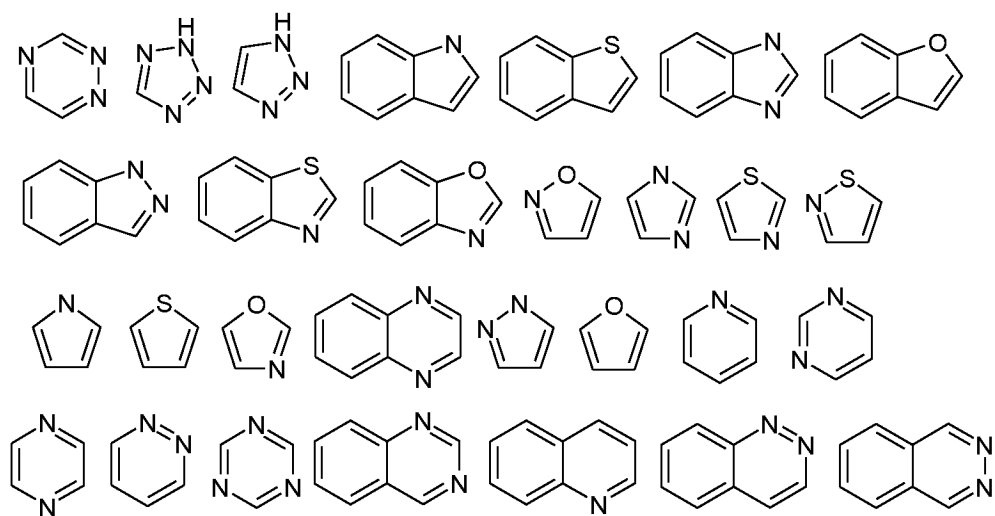
Если гетероцикл применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то гетероцикл присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством атома углерода или гетероатома гетероцикла, при этом такое присоединение не обуславливает нестабильное или запрещенное формальное состояние окисления этого атома углерода или гетероатома. С-связанный гетероцикл соединен с молекулой посредством атома углерода и включает такие компоненты, как $-(CH_2)_n$ гетероцикл, где n равно 1, 2 или 3, или $-C<$ гетероцикл, где C< представляет атом углерода в гетероциклическом кольце. N-связанный гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, соединенный посредством атома азота гетероциклического кольца, иногда описываемый как $-N<$ гетероцикл, где N< представляет атом азота в гетероциклическом кольце. Таким образом, азотсодержащие гетероциклы могут быть С-связанными или N-связанными и включать пиррольные заместители, которые могут представлять собой пиррол-1-ил (N-связанный) или пиррол-3-ил (С-связанный), имидазольные заместители, которые могут представлять собой имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-связанные) либо

имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-связанные).

"Гетероарил", как используется в данном документе, означает арильную кольцевую систему, в которой один или несколько, обычно 1, 2 или 3, но не все из атомов углерода, образующих арильную кольцевую систему, замещены гетероатомом, который представляет собой атом, отличный от атома углерода, включающий N, O, S, Se, B, Si, P, обычно атом кислорода (-O-), азота (-NX-) или серы (-S-), где X представляет собой -H, защитную группу или необязательно замещенный C₁-алкил, где гетероатом участвует в образовании сопряженной системы посредством формирования пи-связей со смежным атомом в кольцевой системе или посредством неподеленной пары электронов гетероатома, и которая может быть необязательно замещена при одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах или комбинации обоих типов с сохранением циклической сопряженной системы.

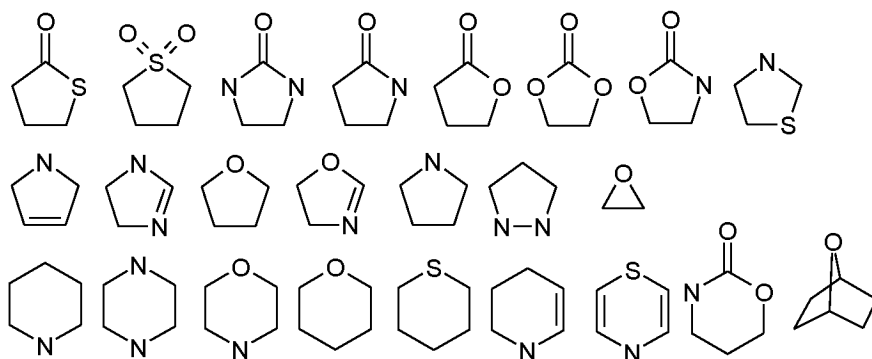
Гетероциклы и гетероарилы включают в качестве примера, а не ограничения, гетероциклы и гетероарилы, описанные в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности, в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 г. до настоящего времени), в частности, тома 13, 14, 16, 19 и 28; и *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473, в частности, 5566-5573). Примеры гетероариллов включают в качестве примера, а не ограничения, пиридил, тиазолил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пуринил, имидазолил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиридазинил, пиазинил, бензотиопиран, бензотриазин, изоксазолил, пиразолопиримидинил, хиноксалинил, тиадиазолил, триазолил и т.п. Гетероциклы, не являющиеся гетероарилами, включают в качестве примера, а не ограничения, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, индоленил, пиперидинил, пирролидинил, 2-пирролидонил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, 2Н-пирролил, 3Н-индолил, 4Н-хинолизинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиперазинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил и т.п.

Другие гетероарилы включают в качестве примера, а не ограничения, следующие компоненты:



Моноциклические гетероарилы включают в качестве примера, а не ограничения, пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Гетероарилы включают заместители, компоненты или группы, содержащие 0-3 атома N, 1-3 атома N или 0-3 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S. Гетероарил может быть моноциклическим или бициклическим. Кольцевая система гетероариллов обычно содержит 1-9 атомов углерода в кольце (т.е. в случае C₁-C₉гетероарила). Моноциклические гетероарилы включают C₁-C₅гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают таковые, имеющие 5-членные или 6-членные кольцевые системы. Бициклические гетероарилы включают C₆-C₉гетероарилы. В зависимости от структуры гетероарильная группа может представлять собой монорадикал или бирадикал (т.е. гетероариленовую группу).

"Гетероциклоалкил" или "гетероалициклический", как используется в данном документе, означает циклоалкильные группу, компонент или заместитель, в которых по меньшей мере один атом углерода циклоалкильной цепи замещен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкил может быть конденсирован с арилом или гетероарилом. Гетероциклоалкилы, также называемые неароматическими гетероциклами, включают в качестве примера, а не ограничения:



Гетероциклоалкил включает в качестве примера, а не ограничения, оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил и индолинил. Гетероалициклические соединения дополнительно включают все кольцевые формы углеводов, в том числе, без ограничения, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Гетероциклоалкил обычно представляет собой C_2 - C_{10} гетероциклоалкил и включает C_4 - C_{10} гетероциклоалкил. Гетероциклоалкил может содержать 0-2 атома N, 0-2 атома O или 0-1 атом S.

"Гетероарилалкил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых гетероарильный компонент соединен с алкильным компонентом, т.е. -алкил-гетероарил, где алкильная и гетероарильная группы описаны выше. Если гетероарилалкил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкильный компонент гетероарилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^3 -гибридизированного атома углерода алкильного компонента.

"Алкилгетероарил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых гетероарильный компонент соединен с алкильным компонентом, т.е. -гетероарил-алкил, где гетероарильная и алкильная группы описаны выше. Если гетероарилалкил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то гетероарильный компонент гетероарилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^2 -гибридизированного атома углерода или гетероатома алкильного компонента.

"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 $-CH_2Cl$, CH_2Br , $-CH_2I$, $-CHBrCl$, $-CHCl-CH_2Cl$ и $-CHCl-$
 5 CH_2I .

"Галогеналкилен", как используется в данном документе, означает алкиленовые 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 галогеналкилены.

10 "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 $-CH_3F$, $-CH_2F_2$ и $-CF_3$, а также перфторалкилы.

15 "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.

Выражение "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от атома углерода, например, атома кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. В одном аспекте
 20 гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

"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 $-OR^{PR}$, где R^{PR} представляет
 25 собой защитную группу для атома кислорода, находящегося в гидроксильной группе, при этом в случае $-C(O)-OR^{PR}$ R^{PR} может представлять собой защитную группу для группы карбоновой кислоты; в случае $-SR^{PR}$ R^{PR} может представлять собой защитную группу для атома серы в тиоловых группах, а в случае $-NHR^{PR}$ или $-N(R^{PR})_2$ - по меньшей мере одна из R^{PR} представляет собой защитную группу для
 30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 ацеталей с атомом углерода соединены два атома кислорода, атом водорода и органический компонент. В случае кеталей 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 тиацеталей 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 C₁-алкил или разветвленную алкильную структуру, такую как -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -C[(C₂-C₄алкил)₂]_{1, 2, 3}- или -[CH(C₂-C₄алкил)]_{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-CH₂-CH₂-CH₂-O- или -O-CH₂-CH₂-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 компонент, 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 C1-C4, 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 $\text{-O-C(=O)-NR}^{\text{PR}}$ -, или состоят из него, например, органический компонент- $\text{O-C(=O)-NR}^{\text{PR}}$ - или $\text{-O-C(=O)-NR}^{\text{PR}}$ -органический компонент. Если карбамат применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то соединенный одинарной связью атом кислорода (О-связанный) или азота (N-связанный) карбаматной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Связь карбаматного заместителя указана явно (N- или О-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-C4алкил", "необязательно замещенный C2-алкенил", "необязательно замещенный C3-C8гетероцикл" 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 гетероцикл или необязательно замещенный алкенильный компонент, определенных в данном документе. Все такие обозначения предназначены для явного раскрытия всех отдельных групп атомов углерода, и поэтому "необязательно замещенный C1-C4алкил" 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 пятиявалентного 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). 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), гиподисфункцию 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.).

5 "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 сродство 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-VI, 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-XII. 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-XII.

- 5 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.

10 Фармацевтически приемлемый состав может быть образован из или быть полученным из одного, двух или более соединений формулы I-XII, 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-XII и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Другие составы могут быть
15 образованными из, по сути состоять из или состоять из одного, двух или трех соединений формулы I-XII 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
20 составы обычно будут по сути состоять из или состоять из одного соединения формулы I-XII, одного соединения, применяемого в настоящее время для лечения заболеваний или состояний, опосредованных рецепторами лизофосфатидной кислоты 1 типа, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей.

25 "Твердый состав", как используется в данном документе, относится к фармацевтически приемлемому составу, содержащему по меньшей мере одно соединение формулы I-XII 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
30 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-XII 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-XII 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 документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Стереоизомеры при необходимости получают с помощью таких способов, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью колонок для хиральной хроматографии. Способы и составы, описанные в данном документе, предусматривают применение фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру, соответствующую формулам (I-VI), а также активных метаболитов этих соединений, обладающих таким же типом активности. В некоторых случаях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в данном документе. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде солей, в том числе в виде фармацевтически приемлемых солей. Солевые формы включают неорганические

соли присоединения, такие как соли F^- , Cl^- , Br^- , I^- и соли серной кислоты, и органические соли присоединения, такие как мезилат, бензилат, тозилат, цитрат, сукцинат, фумарат и малонат. В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде солей четвертичного аммония.

5 1. Соединение формулы I, имеющее структуру



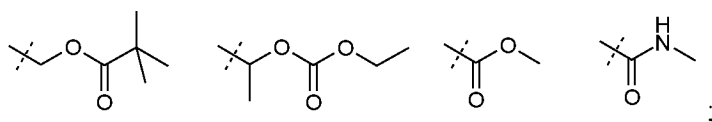
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

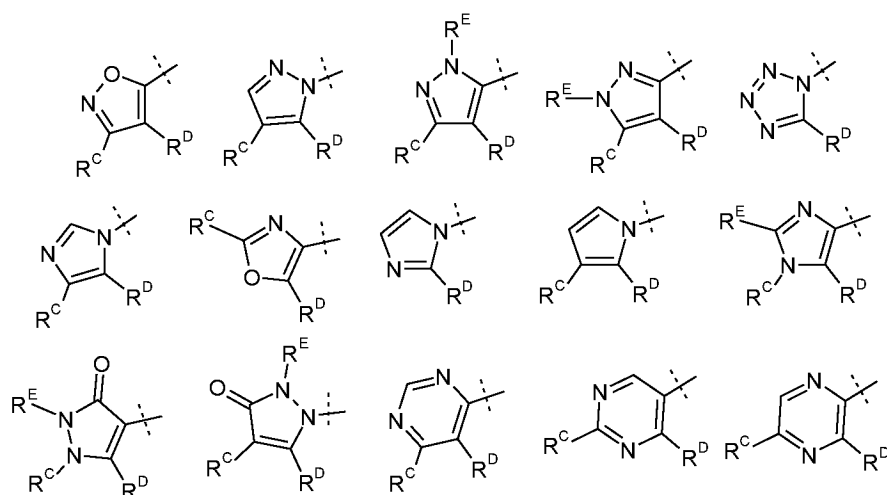
10 L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен или $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкилен или C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

20 L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкилен, C_1 - C_6 фторалкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^J-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$;

25 где R^B представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



кольцо A представляет собой 5- или 6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



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

где один из R^C и R^D представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил,

- 5 а другой R^C или R^D представляет собой $-NR^F C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$, или $-NR^F C(=O)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$, или $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$,

где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-;

R^E представляет собой -H, C₁-C₄алкил или C₁-C₄фторалкил;

- 10 R^F представляет собой -H или C₁-C₄алкил, и

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой C₁-C₄алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

- 15 где CY представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ,

- 20 R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄гетероалкил,

где каждый R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) и $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил), и

где каждый R^L независимо представляет собой $-H$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил), или

если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 -алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или если W или Z представляет собой $-C(R^L)_2$ -, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо B является замещенным, то кольцо B замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ранее; и

кольцо C отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный

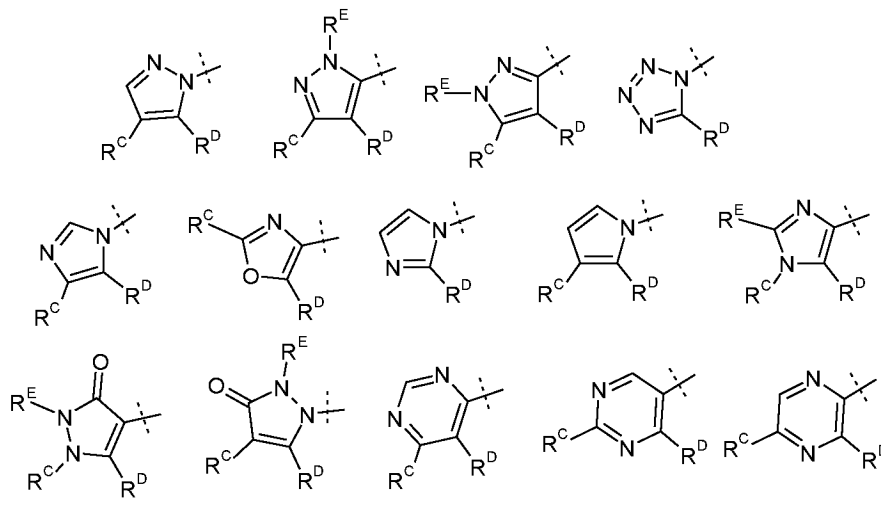
гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ранее,

где если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, кольцо С отсутствует, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- представляет собой -N(R^F)-C(=O)O-, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой -CH₃, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃,

или если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен, или кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C₁-C₆алкилен,

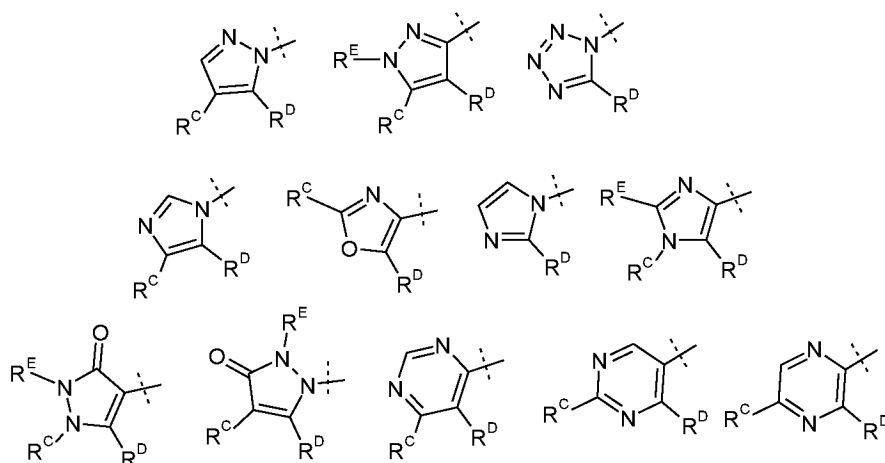
и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:



а если кольцо В представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкилен, кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C₁-C₆алкилен, R^C представляет собой -CH₃, а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B,

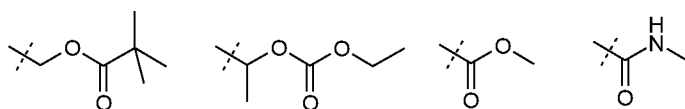
то кольцо А имеет одну из следующих структур:



В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил, а R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)-C(=O)X-CY, где R^F и каждый R^G независимо представляют собой -H или C₁-C₄алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, тетразолил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B, или -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты.

В предпочтительных вариантах осуществления R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN или -C(=O)NHSO₂R^B, где R^B представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₄алкил или имеет одну из следующих структур:



В некоторых вариантах осуществления L¹ отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен, C₁-C₆фторалкилен или замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкилен.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L¹ отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен или -UV-Z-, где -UV- определен как -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₃алкилен, Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен или C₁-C₆фторалкилен; а n равно 0, 1 или 2.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления L¹ представляет собой -CH₂-

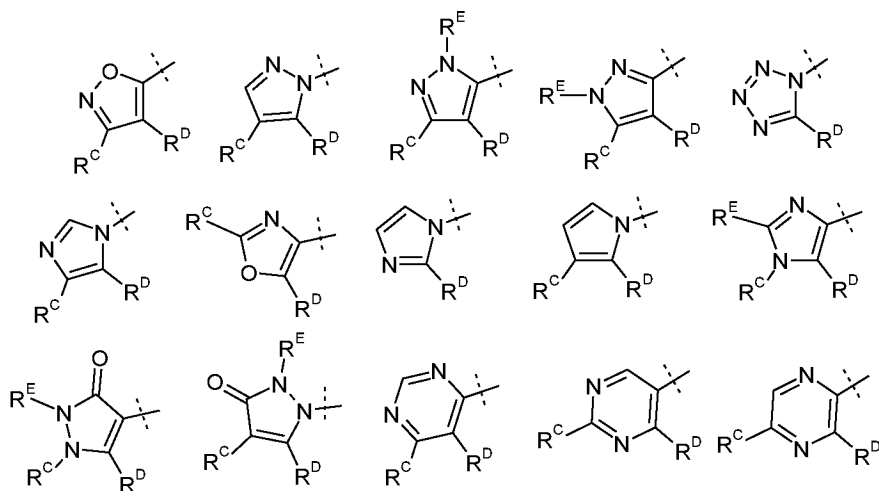


, диметилметан (т.е. $-C(CH_3)_2-$) или $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 алкилен; а Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен.

5 В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, C_1-C_6 фторалкилен, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкилен, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $S(=O)_2-$, $-N(R^B)-$ или $-C(=O)-$.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L^2 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $S(=O)_2-$, $-N(R^J)-$ или $-C(=O)-$.

10 В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5- или 6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



15 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^C , определенный как $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ алкил, C_1-C_4 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_4 фторалкил.

В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^C , определенный как $-H$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$ или $-CF_3$.

20 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^D , определенный как $-N(R^F)C(=O)-XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ или $-N(R^F)C(=O)X-CY$, где X отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$ или $-CH_2-$, где R^F представляет собой $-H$ или C_1-C_4 алкил, а X , CY и R^G определены ранее.

В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^D , определенный как $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)NHC(R^G)-CY$

или $-N(R^F)C(=O)CH_2-CY$, где R^F представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил, а X , CY и R^G определены ранее.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^E , определенный как $-H$ или C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 фторалкил.

5 В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^E , определенный как $-H$, $-CH_3$, циклопропил или $-CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^F , определенный как H , C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил.

10 В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^F , определенный как $-H$.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I один R^G представляет собой $-C_1$ - C_4 алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, представляет собой $-H$.

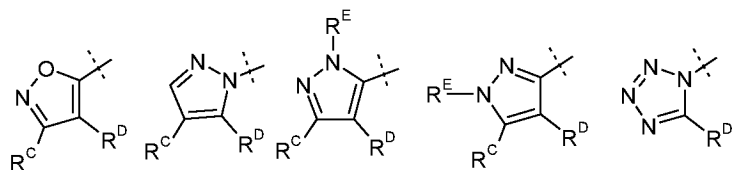
В других вариантах осуществления соединений формулы I R^G независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H .

20 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H .

30 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I CY представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H .

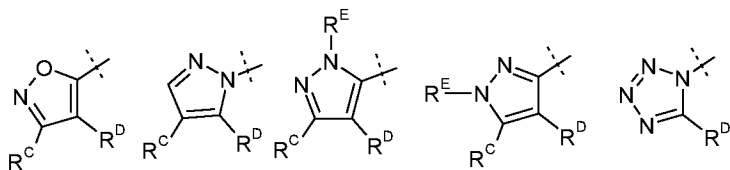
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



Особенно предпочтительные соединения формулы I содержат кольцо В и кольцо С, каждое из которых независимо определено как 1,4-замещенный арил или гетероарил, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, R^C представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{CN}$, R^D представляет собой $-\text{NR}^F\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, R^E представляет собой $-\text{CH}_3$, а R^F , R^G и CY определены ранее.

Другие особенно предпочтительные соединения формулы I содержат кольцо В, определенное как 1,4-замещенный арил или гетероарил, 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 CH_2 , Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, R^E представляет собой $-\text{CH}_3$, а R^C , R^F , R^G и CY определены ранее.

2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где кольцо А имеет одну из следующих структур:



3. Соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

4. Соединение согласно вариантам осуществления 1, 2 или 3, где R^C представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{CN}$.

5. Соединение согласно вариантам осуществления 1, 2, 3 или 4, где L^2 отсутствует.

6. Соединение согласно вариантам осуществления 1, 2, 3, 4 или 5, где L^1 , если имеется, представляет собой геминально-замещенную алкильную, циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу или представляет собой $\text{UV}-\text{Z}-$,

где -UV- определен как -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₃алкилен, или W представляет собой -C(R^L)₂-, где R^L независимо представляют собой -H или C₁-C₄алкил, или два R^L независимо представляют собой C₁-C₄алкил и, 5 взятые вместе с атомом углерода, к которому присоединены R^L, образуют карбоцикл, Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен или C₁-C₆фторалкилен; а n равно 0, 1 или 2.

7. Соединение согласно варианту осуществления 6, где L¹, если имеется,

представляет собой -CH₂-, , или диметилметан, или -UV-Z-, где -UV- определен 10 как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой -CH₂-, Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен.

8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где R^F представляет собой -H.

9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где R^G 15 представляет собой -CH₃.

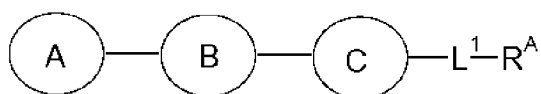
10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где R^H 20 представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^L)₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄гетероалкил.

12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где R^H независимо выбраны из -H, галогена, или замещенного или незамещенного C₁-C₄алкила, или замещенного C₁-C₄алкокси.

13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где R^H 25 независимо представляет собой -H, -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ или -OCF₃.

14. Соединение формулы II, имеющее структуру:



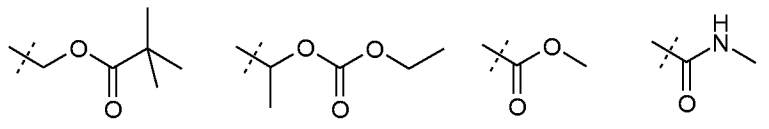
Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, тетразолил, -C(=O)NH₂, - 30

$C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$, или $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

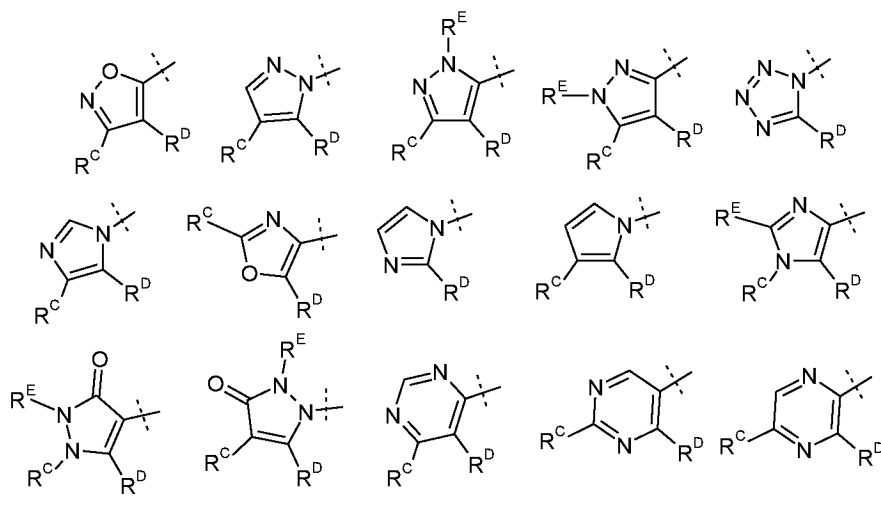
R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен; необязательно замещенный C_1 - C_6 фторалкилен, или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, или $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ или

$-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 алкилен, или W представляет собой $-C(R^L)_2-$, Z представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен или C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-C(R^L)_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой 5- или 6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



где R^C представляет собой $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ алкил, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 фторалкил;

R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ или $-N(R^F)C(=O)X-CY$; где X отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$ или $-CH_2-$;

R^E представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 фторалкил;

R^F представляет собой -H, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один из R^G представляет собой C_1 - C_4 алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарил, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

кольцо С отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарил, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

CY представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , или

где каждый R^H представляет собой независимо выбранный -H, галоген, -CN, - NO_2 , -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 гетероалкил, и

где R^J представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 фторалкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), и

каждый R^L независимо представляет собой -H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 фторалкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный арил) или - C_1 - C_4 алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), или

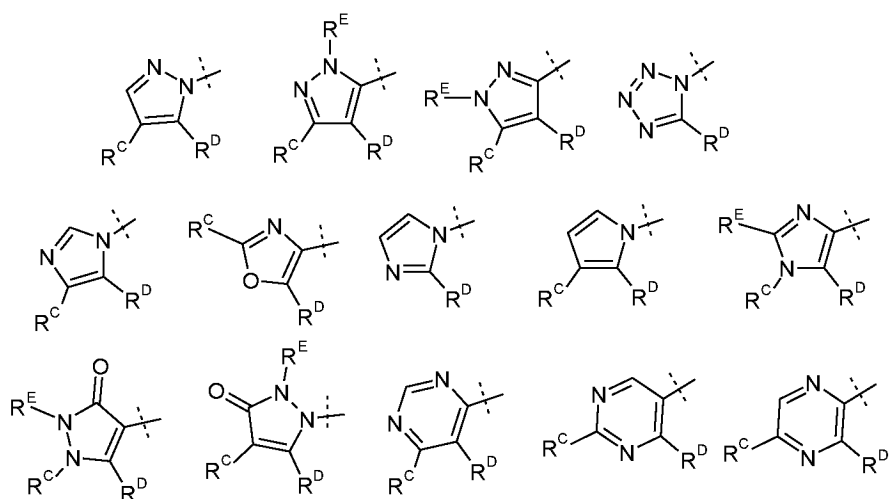
если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл,

или если W или Z представляют собой $-C(R^L)_2$ -, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

где если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, кольцо С отсутствует, L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой $-CH_3$, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CF_3$, или если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, или кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, и L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен,

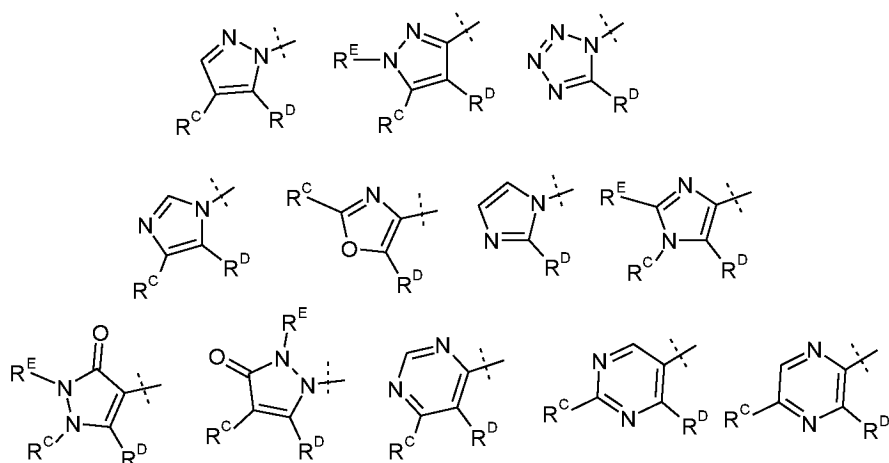
и R^C представляет собой -H или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:

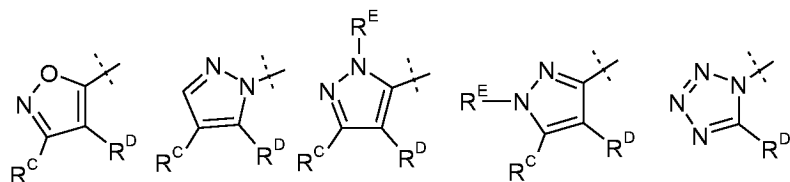


а если кольцо В представляет собой C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, R^C представляет собой $-CH_3$, а R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$,

5 то кольцо А имеет одну из следующих структур:



В предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:

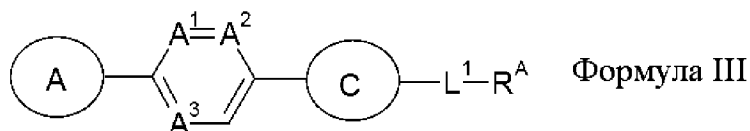


10 Особенно предпочтительные соединения формулы II содержат кольцо В и кольцо С, каждое из которых определено как 1,4-замещенный арил или гетероарил, R^A представляет собой CO_2H , а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$.

Особенно предпочтительные соединения формулы II содержат кольцо В,

определенное как 1,4-замещенный арил или гетероарил, L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой $-CH_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, R^A представляет собой $-CO_2H$, R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$.

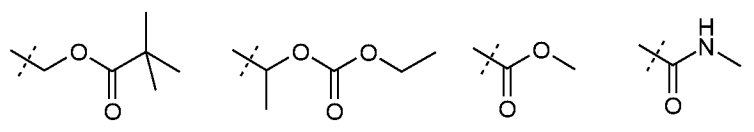
5 15. Соединение формулы III, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

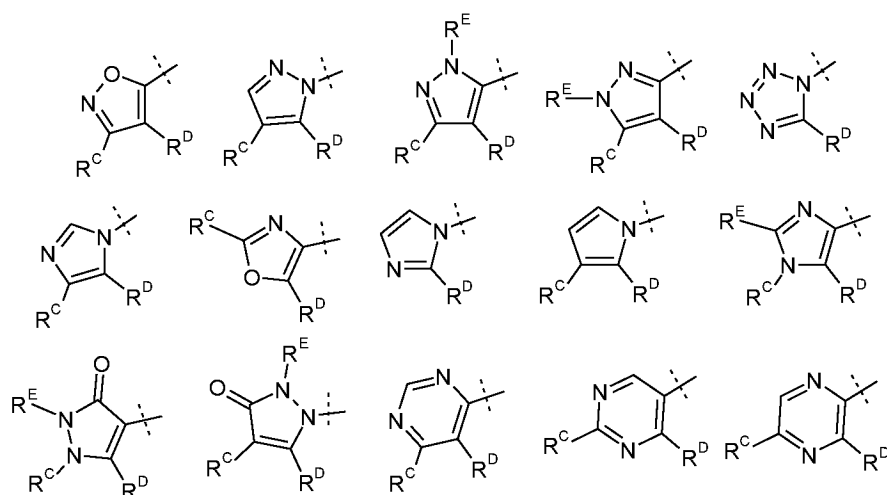
где R^A представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, тетразолил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$, или $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



15 L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, C_1-C_6 фторалкилен; или замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкилен, или $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 алкилен, или W представляет собой $-C(R^L)_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или C_1-C_6 фторалкилен, а n равно 0, 1 или 2;

20 кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



где R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил;

R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-;

R^E представляет собой -H или C₁-C₄алкил, C₁-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил;

R^F представляет собой -H, C₁-C₄алкил или C₁-C₆циклоалкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой -C₁-C₄алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой =NH-, -N=, =CH- или -CH=;

кольцо С отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

CY представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H ;

где каждый R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄гетероалкил;

5 каждый R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или
10 незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

 каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или
15 незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или
20 -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил), или

 если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют
25 замещенный или незамещенный гетероцикл, или

 если W или Z представляет собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

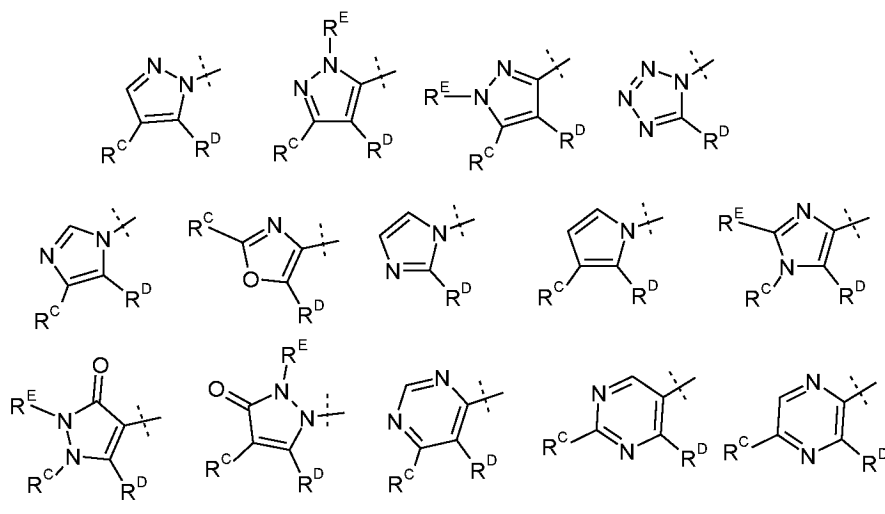
30 где если A¹, A² и A³ представляют собой =CH- или -CH=, кольцо C отсутствует, L¹ представляет собой -UV-Z, где -UV- представляет собой -N(R^F)C(=O)O-, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, где X

представляет собой -O-, R^G представляет собой -CH₃, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃,

или если кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкилен,

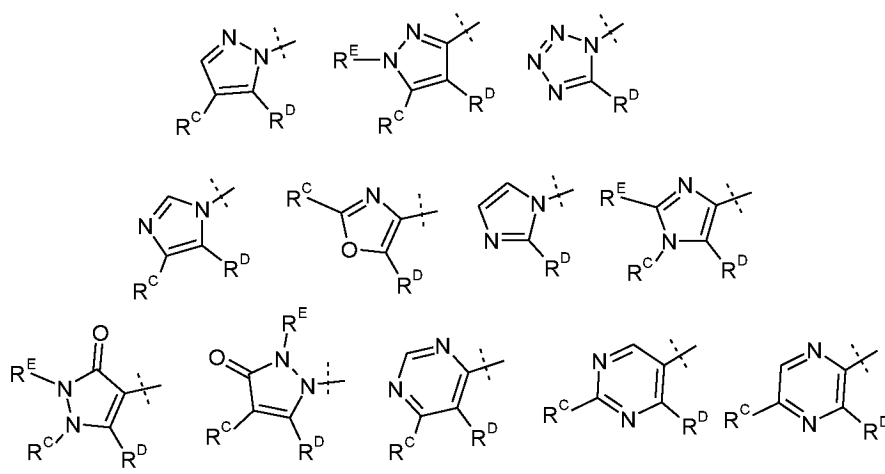
5 и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:

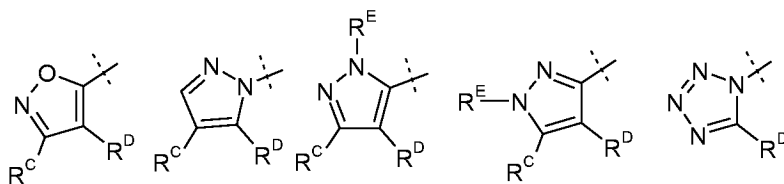


а если кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^1 представляет собой C₁-C₆алкилен, R^C представляет собой -CH₃, а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:



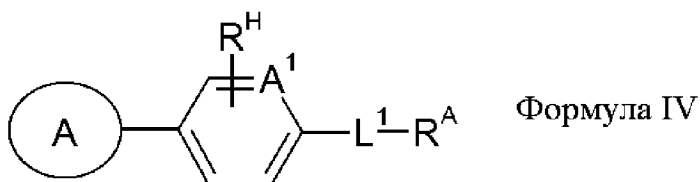
В предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



Особенно предпочтительные соединения формулы III содержат кольцо C, определенное как 1,4-замещенный фенил или пиридил, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, и R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$; L^1 представляет собой

- 5 $-\text{UV}-\text{Z}-$, 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 $-\text{CH}_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, а R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$.

16. Соединение формулы IV, имеющее структуру:

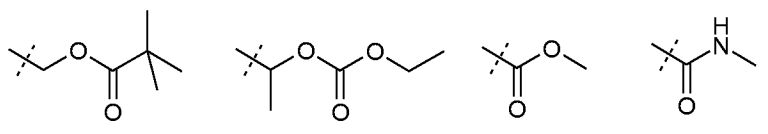


10

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

- 15 R^B представляет собой необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкил или имеет одну из следующих структур:

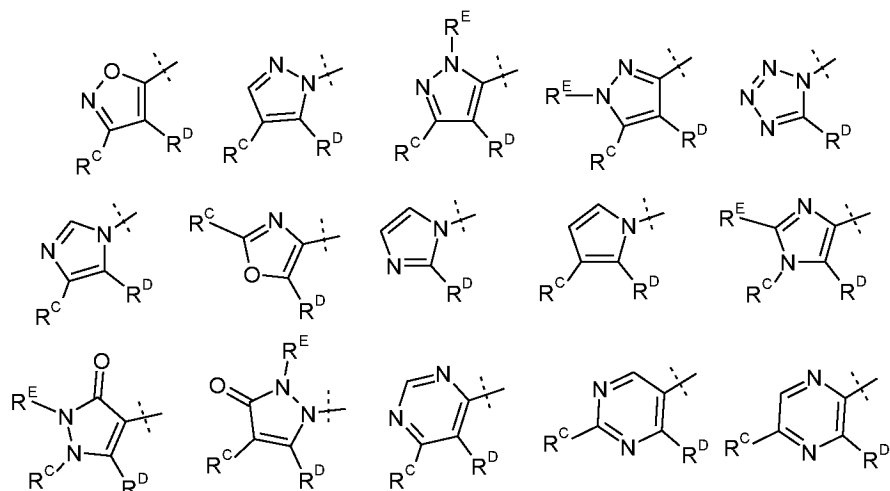


- 20 L^1 представляет собой $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

A^1 независимо представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

- 25 кольцо A представляет собой 5- или 6-членный гетероарен, имеющий одну из

следующих структур:



где R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил;

5 R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-;

R^E представляет собой -H или C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил;

R^F представляет собой -H, C₁-C₄алкил или C₃-C₆циклоалкил;

10 R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой -C₁-C₄алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

15 CY представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H ;

20 где каждый R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)^OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄гетероалкил;

где R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или

незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил); и

каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или если W или Z представляют собой $-C(R^L)_2$ -, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

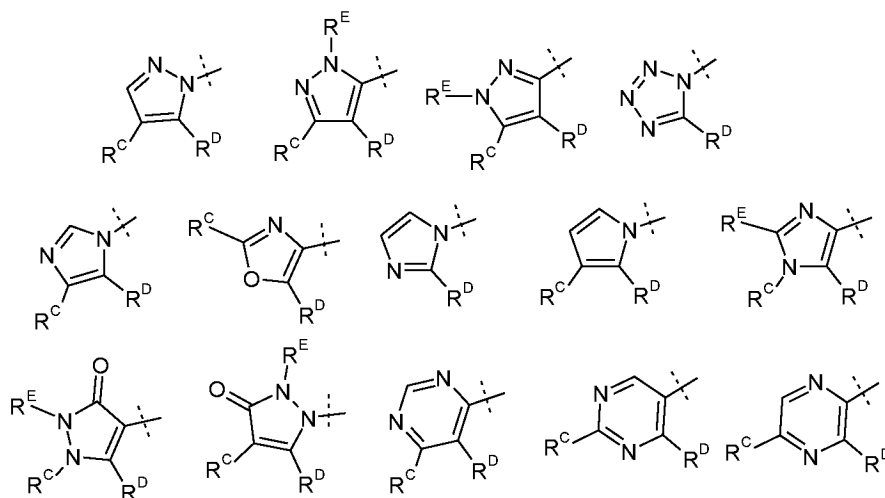
или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или если W представляет собой $-C(R^L)_2$ -, то каждый R^L независимо представляет собой -H, C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

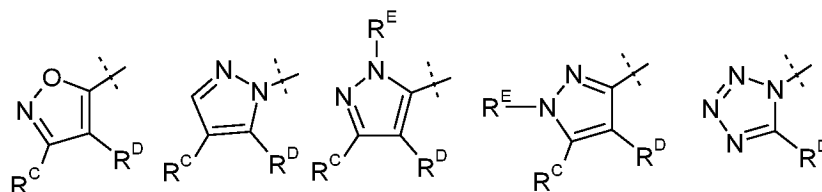
образуют карбоцикл;

где A^1 представляет собой $=CH-$, L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, где R^F представляет собой $-H$, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, где X представляет собой $-O-$, R^G представляет собой $-CH_3$, а R^F представляет собой $-H$, и R^C представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-CF_3$,
и R^C представляет собой $-H$ или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:

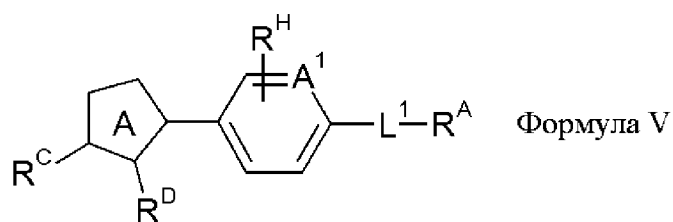


В предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



Особенно предпочтительные соединения формулы IV содержат L^1 , определенный как $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой $-CH_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, R^A представляет собой $-CO_2H$, а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$.

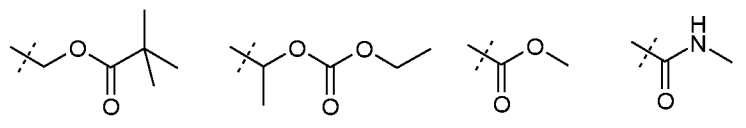
17. Соединение формулы V, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

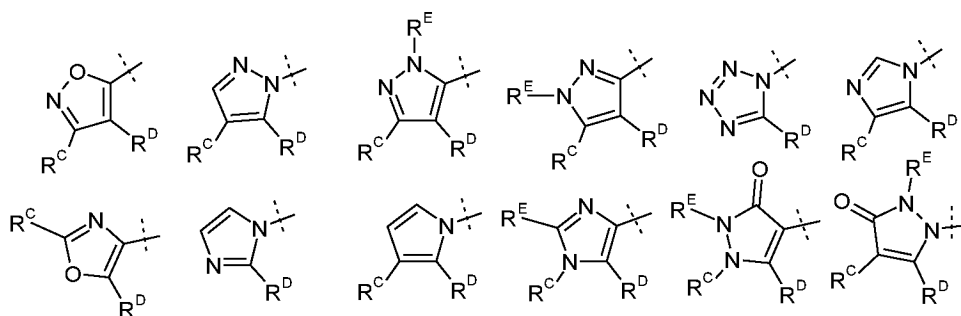
где R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



L^1 представляет собой $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



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

R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2-\text{CY}$ или $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{CY}$, где X отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2-$;

R^E представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 фторалкил;

R^F представляет собой -H, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой C_1 - C_4 алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

CY представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ,

R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкил;

где каждый R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

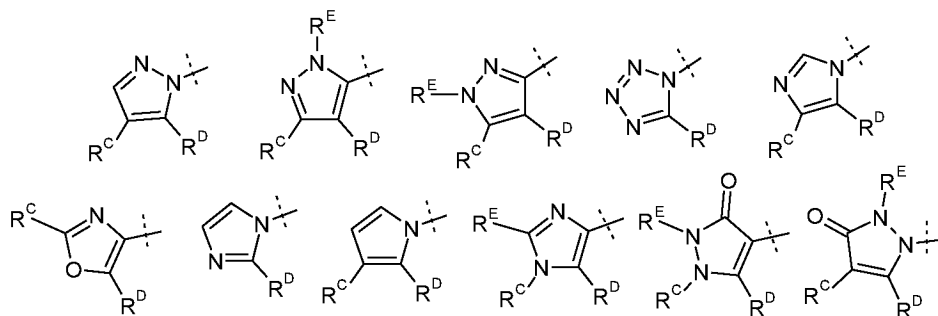
где каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный

арил) или $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1-C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

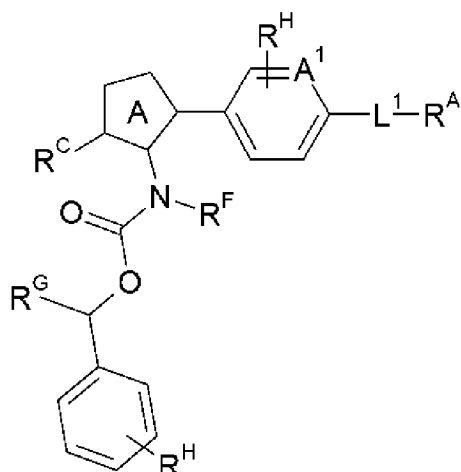
или если W или Z представляют собой $-C(R^L)_2-$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1-C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл,

где если A^1 представляет собой $=CH-$, L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ представляет собой $-NHC(=O)-$, а R^C представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CF_3$, то кольцо A имеет одну из следующих структур:



Особенно предпочтительные соединения формулы V содержат L^1 , определенный как $UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой $-CH_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен, R^A представляет собой $-CO_2H$, а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$.

18. Соединение формулы VI, имеющее структуру:

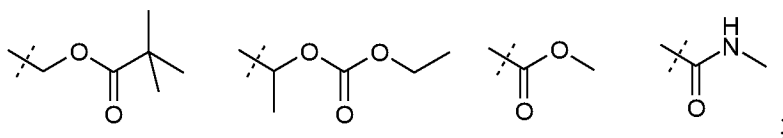


Формула VI

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты, где

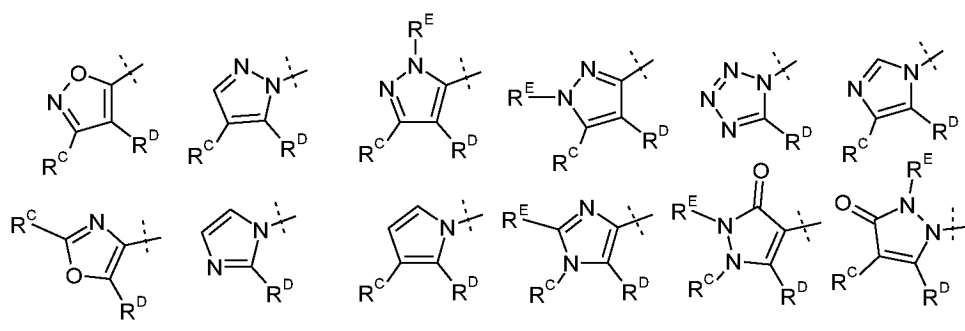
R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



L^1 представляет собой $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; а n равно 0, 1 или 2;

A^1 независимо представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



где R^C определен как -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄фторалкил;

где R^D представляет собой заместитель -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY в формуле VI,

5 где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой -C₁-C₄алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

10 R^F представляет собой -H, -C₁-C₄алкил или -C₃-C₆циклоалкил;

R^H независимо выбран из -H, галогена, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄алкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄гетероалкила;

15 где R^J представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

20 где каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

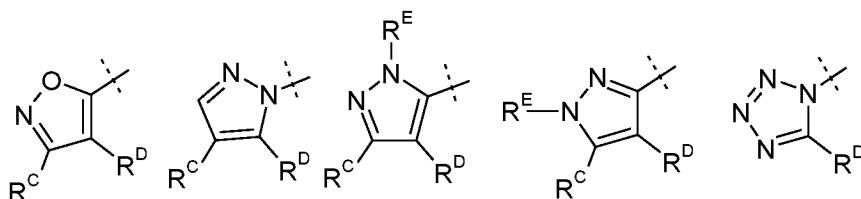
25 где каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

5 или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

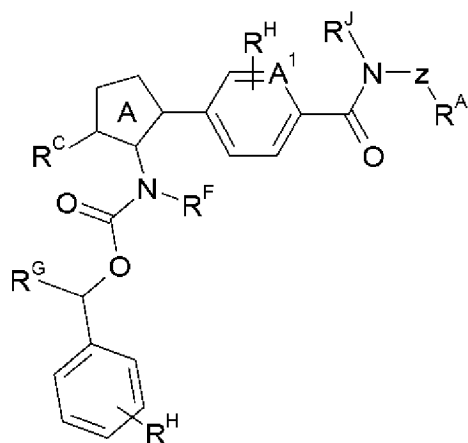
10 или если W или Z представляют собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

15 В предпочтительных вариантах осуществления кольцо A имеет одну из следующих структур:



Особенно предпочтительные соединения формулы VI содержат L¹ в виде -UV-Z-, где -UV- представляет собой -C(=O)NH-, -CH₂O- или -CH₂NH-, Z представляет собой замещенный -CH-, а R^A представляет собой -CO₂H.

20 19. Соединение формулы VII, имеющее структуру:

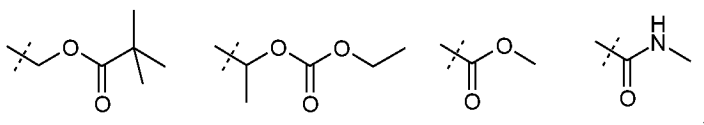


Формула VII

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

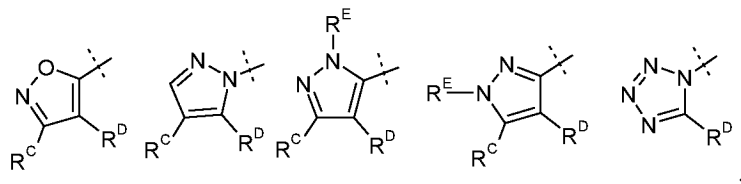
где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

- 5 R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



A^1 независимо представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо A имеет одну из следующих структур:



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

где R^D представляет собой заместитель $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

- 15 R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-\text{H}$ или C_1 - C_4 алкил;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$;

- R^H независимо представляет собой $-\text{H}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^J$, $-\text{SR}^J$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{CO}_2\text{R}^J$, $-\text{OCO}_2\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{OR}^J$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкил;

- R^J представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-\text{C}_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-\text{C}_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);
- 25

R^L представляет собой -H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или - C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

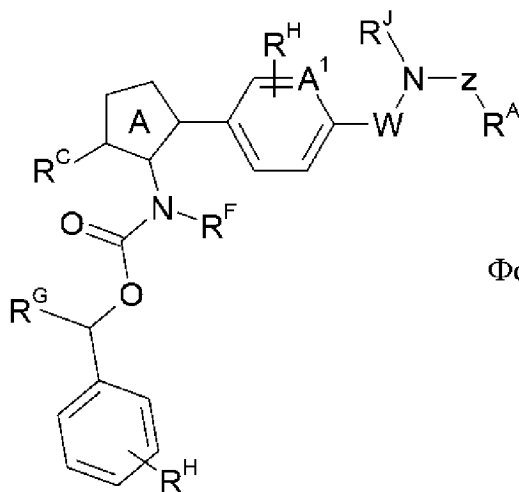
или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или каждый R^L в Z независимо представляет собой -H, или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VII содержат R^F , определенный как -H, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, и каждый R^H , R^J и R^L определен ранее.

В особенно предпочтительных соединениях формулы VII R^A представляет собой $-CO_2H$.

20. Соединение формулы VIII, имеющее структуру:

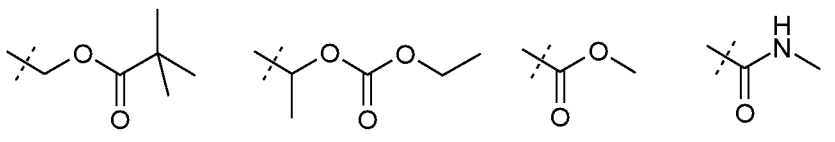


Формула VIII

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

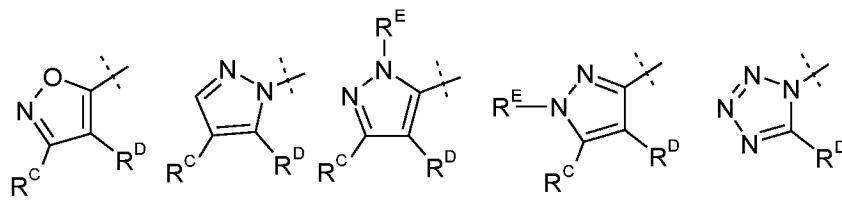
где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

5 R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо А имеет одну из следующих структур:



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

где R^D представляет собой заместитель $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

15 R^F и R^E независимо представляют собой $-\text{H}$, или C_1 - C_4 алкил, или C_3 - C_6 циклоалкил;

R^G представляет собой $-\text{H}$ или C_1 - C_4 алкил или представляет собой C_1 - C_4 алкил, который, взятый вместе с замещенным R^H фенильным компонентом заместителя R^D кольца А и атомом углерода, к которому присоединены R^G и указанный фенильный компонент, образует карбоцикл;

20 W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)^2-$;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$;

R^H представляет собой $-\text{H}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^J$, $-\text{SR}^J$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{CO}_2\text{R}^J$, $-\text{OCO}_2\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{OR}^J$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкил;

R^J представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный

или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил), $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C_1-C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^L независимо представляет собой $-H$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил), $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1-C_4$ алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

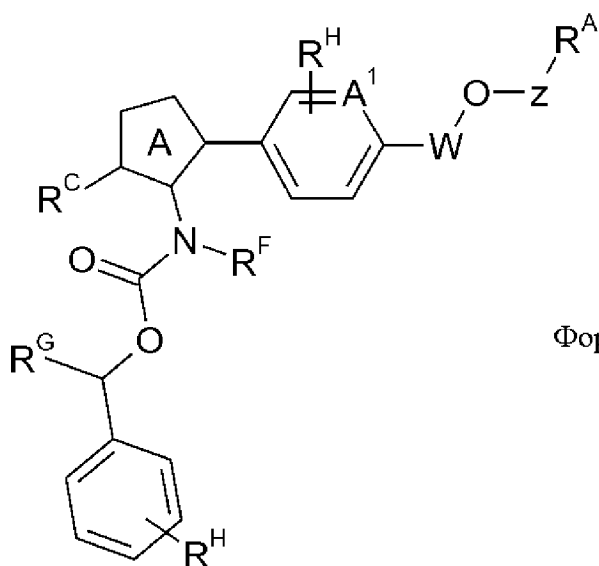
или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1-C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

или каждый R^L в W или Z независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил, или группы R^L независимо представляют собой C_1-C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VIII содержат R^F , определенный как $-H$, C_1-C_4 алкил или C_3-C_6 циклоалкил.

В особенно предпочтительных соединениях формулы VIII R^A представляет собой $-CO_2H$, а R^J представляет собой $-H$.

21. Соединение формулы IX, имеющее структуру:

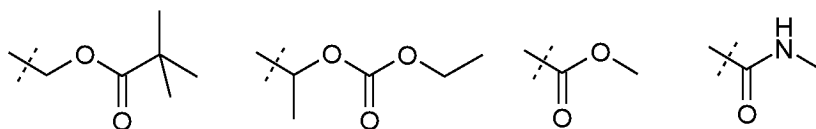


Формула IX

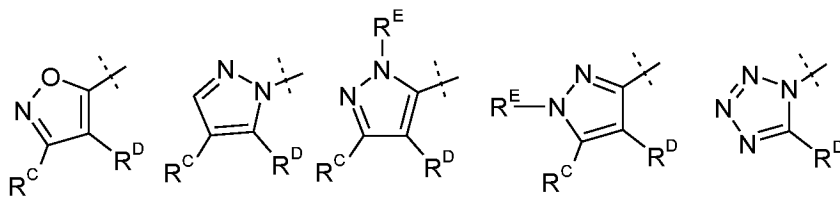
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2R^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:



кольцо имеет одну из следующих структур:



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

где R^D представляет собой заместитель $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ в формуле IX, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, а R^G представляет собой C_1 - C_4 алкил, который, взятый вместе с

замещенным R^H фенильным компонентом заместителя R^D кольца А и атомом углерода, к которому присоединены R^G и указанный фенильный компонент, образует карбоцикл;

R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄гетероалкил;

R^J представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

W представляет собой -C(R^L)₂-;

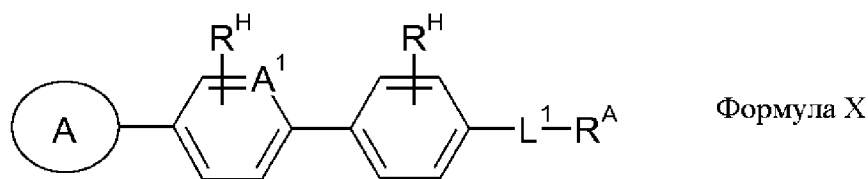
Z представляет собой -C(R^L)₂-;

R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или каждый из R^L в W или Z независимо представляет собой C₁-C₆алкил, при этом они, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

В предпочтительных соединениях формулы IX R^A представляет собой -CO₂H.

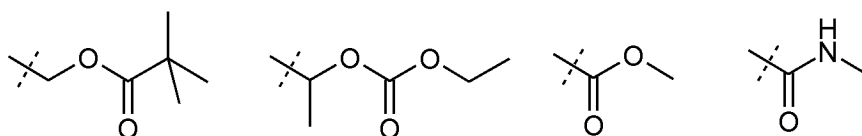
22. Соединение формулы X, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:

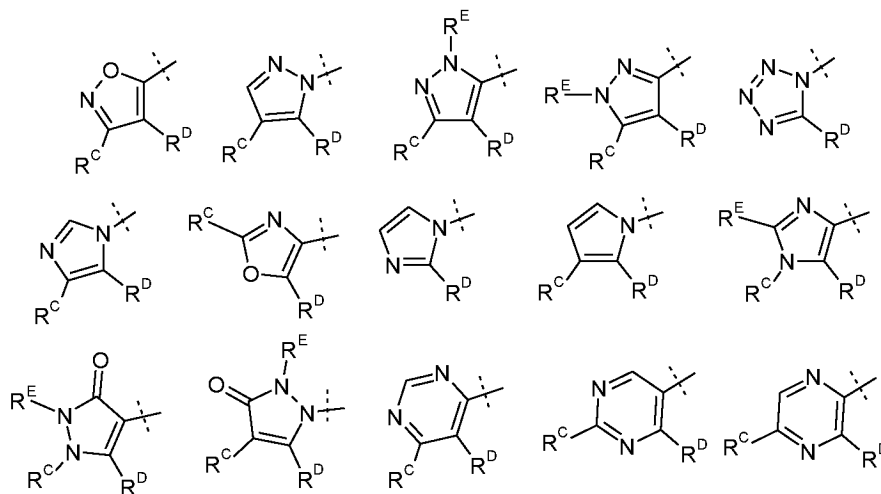


L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен; C_1 - C_6 фторалкилен или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, или

L^1 , если имеется, представляет собой $-\text{CH}_2-$,  или дизамещенный диметилметан.

A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо A имеет одну из следующих структур:



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

R^D представляет собой $-\text{NR}^F\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, $-\text{NR}^F\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2-\text{CY}$ или $-$

$\text{NR}^{\text{F}}\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{CY}$; где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-;

R^{E} , R^{F} и R^{G} независимо представляют собой -H, или C₁-C₄алкил, или C₃-C₆циклоалкил, или R^{E} и R^{F} независимо представляют собой -H, C₁-C₄алкил или C₁-C₆циклоалкил, и один R^{G} представляет собой C₁-C₄алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^{G} и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^{G} , если имеется, определен для R^{E} ;

R^{H} представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, $\text{NR}^{\text{J}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})_2$, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄гетероалкил;

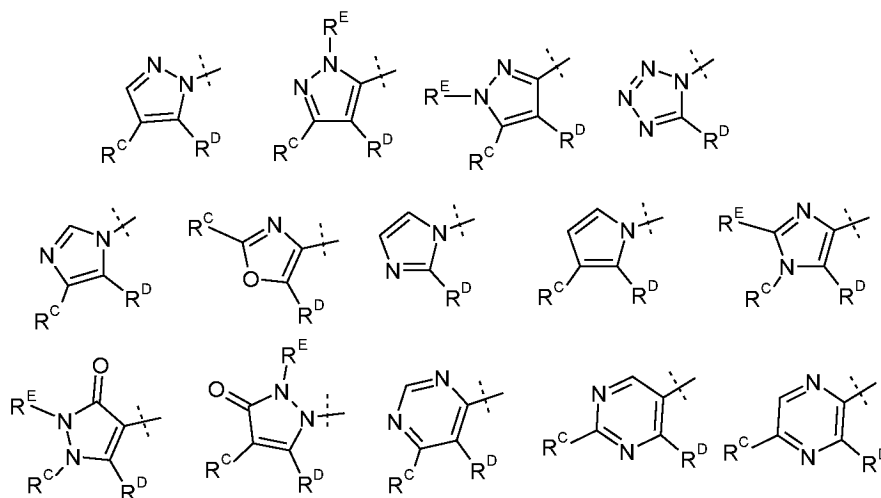
R^{J} представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^{L} независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

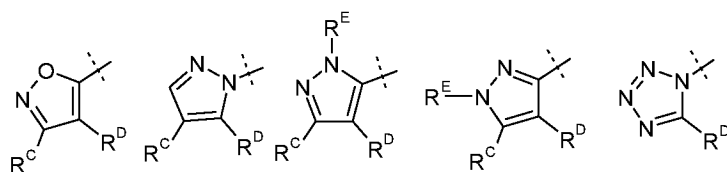
или если R^{H} представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^{L} независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^{L} независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл;

СУ представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если СУ является замещенным, то СУ замещен 1, 2 или 3 R^H ,

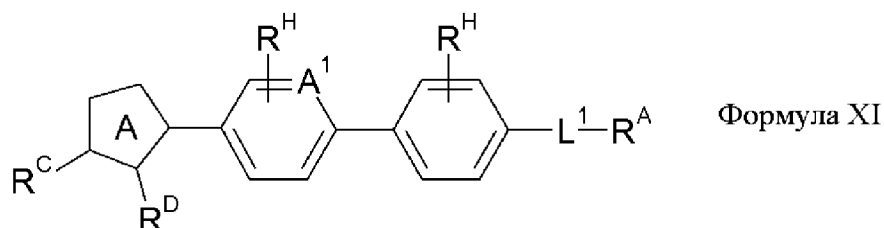
где если L^1 не отсутствует, и R^C представляет собой $-H$ или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$, то кольцо А имеет одну из следующих структур:



В предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



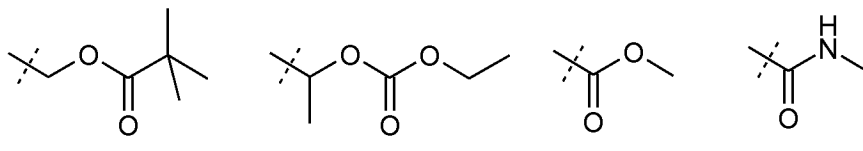
23. Соединение формулы XI, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^A представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, тетразолил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$, или $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$, или изостерный аналог

группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:

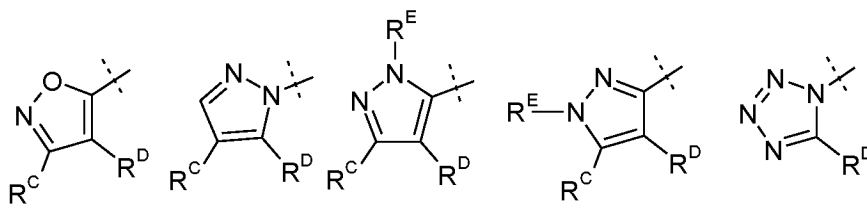


5 L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен; C_1 - C_6 фторалкилен или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, или

L^1 , если имеется, представляет собой $-CH_2-$,  или дизамещенный диметилметан.

A^1 представляет собой $=N-$ или $=CH-$;

кольцо A имеет одну из следующих структур:



10 R^C представляет собой $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1$ - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 фторалкил;

R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ или $-N(R^F)C(=O)X-CY$; где X отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$ или $-CH_2-$;

15 R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-H$, или C_1 - C_4 алкил, или C_3 - C_6 циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой $-H$, или C_1 - C_4 алкил, или C_1 - C_6 циклоалкил, и один R^G представляет собой C_1 - C_4 алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой
20 R^G , если имеется, определен для R^E ;

R^H представляет собой $-H$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкил;

25 R^J представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил,

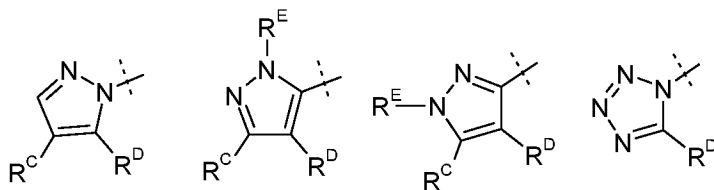
замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -
 5 C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),
 10

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,
 15

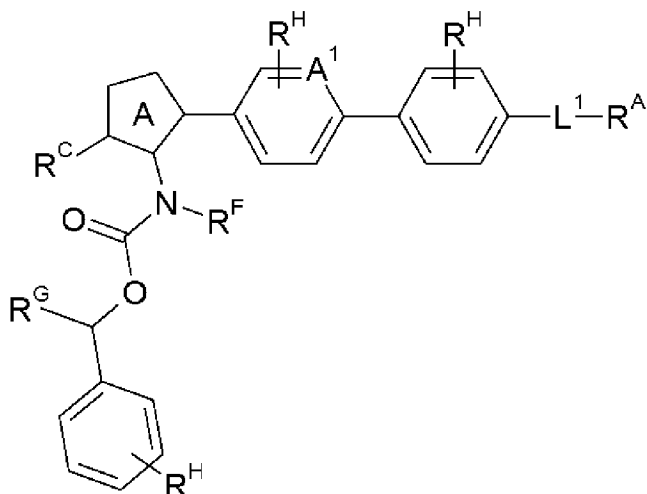
CY представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H,
 20

где если L¹ не отсутствует, и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо A имеет одну из следующих структур:
 25



В особенно предпочтительных соединениях формулы XI R^A представляет собой -CO₂H, а R^D представляет собой -NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY.

24. Соединение формулы XII, имеющее структуру:

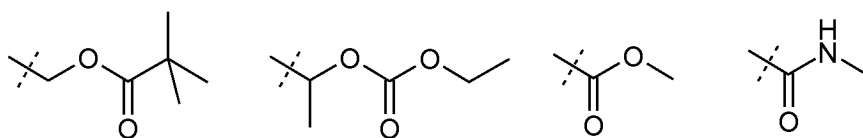


Формула XII

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2R^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или имеет одну из следующих структур:

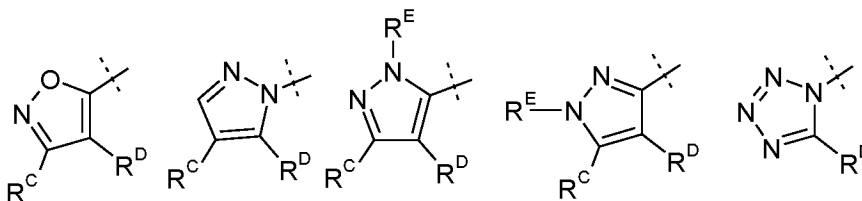


L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен; C_1 - C_6 фторалкилен или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, или

L^1 , если имеется, представляет собой $-\text{CH}_2-$,  или дизамещенный диметилметан.

A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;

кольцо A имеет одну из следующих структур:



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

где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ в формуле XII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-H$, или C_1 - C_4 алкил, или C_3 - C_6 циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой $-H$, или C_1 - C_4 алкил, или C_1 - C_6 циклоалкил, и один R^G представляет собой $-C_1$ - C_4 алкил и, взятый вместе с замещенным R^H фенильным компонентом заместителя R^D кольца А и атомом углерода, к которому присоединены R^G и указанный фенильный компонент, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

R^H представляет собой $-H$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкил;

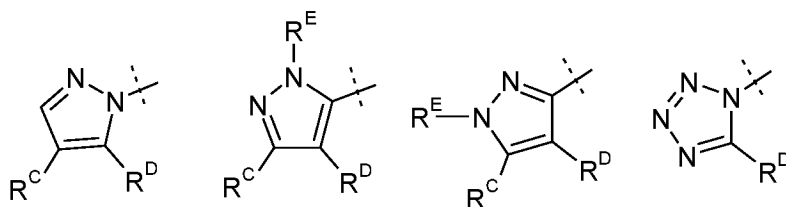
R^J представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C_1 - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^L независимо представляет собой $-H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом,

будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

где если L^1 не отсутствует, и R^C представляет собой -H или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$, то кольцо A имеет одну из следующих структур:



В особенно предпочтительных соединениях формулы XII R^A представляет собой $-CO_2H$.

25. Композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы I-XII и один или несколько наполнителей, по сути состоящая из них или состоящая из них.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция содержит одно соединение формулы I-XII и один или несколько наполнителей, по сути состоит из них или состоит из них.

В других предпочтительных вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтически приемлемый состав, содержащий одно соединение формулы I-XII и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

26. Соединение формулы I-XII или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где сродство связывания соединения с рецептором 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1R) составляет от приблизительно 10 мкМ до 1 пМ или менее.

27. Соединение согласно варианту осуществления 19, где соединение является соединением, селективным в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1R).

28. Соединение формулы I-XII или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где соединение является соединением, селективным в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1R).

29. Соединение согласно вариантам осуществления 20, 21 или 22, где соединение является соединением, селективным в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1R), где сродство связывания (т.е. K_D) соединения с

LPA1R составляет от приблизительно 1 мкМ до 1 пМ или менее. В предпочтительных вариантах осуществления K_D составляет 100 нМ или менее, более предпочтительно 10 нМ или менее.

30. Соединение из таблицы 1.

5 31. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновую 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-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую 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-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

5 32. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой (R)-2-[[4-[2,5-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)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-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 или (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту.

15 33. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]-фенил]уксусную кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2,6-дифторфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]-фенил]фенил]уксусную кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2-метоксифенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, 1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[6-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-[1-(2-фторфенил)-этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-[1-(2,6-дифторфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-[1-(2-

метоксифенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 2-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[4-[1-(2,6-дифторфенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту или 2-[4-[4-[4-[1-(2-метоксифенил)этоксикарбониламино]-2,5-диметилпиразол-3-ил]фенил]-фенил]-2-метилпропановую кислоту.

34. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой (R)-2-[[4-[1,5-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-(4-фторфенил)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-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту или (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту.

35. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту.

36. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой (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 или (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

37. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовую 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 или (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовую кислоту.

38. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую

кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту или (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновую кислоту.

39. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту, 2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]-амино]-3-феноксипропановую кислоту, 2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-циклопропилпропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]-бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 3-(4-метоксифенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]-амино]пропановую кислоту, 3-(4-фторфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(2,6-дифторфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(3-цианофенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-

- хлорфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]-пропановую кислоту, 3-(4-гидроксифенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-бромфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту, 2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]-амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-метоксифенил)пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(2,6-дифторфенил)пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(3-цианофенил)-пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту, 3-(4-бромфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]-амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(3,4-дифторфенил)пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)-фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-метоксифенил)пропановую кислоту, 3-(4-фторфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(2,6-дифторфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-

- метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(3-цианофенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту, 3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]-пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту, 3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-бромфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановую кислоту, ($\pm$)-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-уксусную кислоту, ($\pm$)-2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-2-метилпропионовую кислоту, ($\pm$)-2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовую кислоту, ($\pm$)-2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-гидроксипропионовую кислоту, ($\pm$)-1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту или ($\pm$)-2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовую кислоту.
40. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-{п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-бензоиламино}пропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-

- изоксазолил}фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{{(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{{(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]пропионовую
- 5 кислоту, 2-{{(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{{(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{{(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)-метокси]-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{{(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)пропионовую
- 10 кислоту или 2-{{(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовую кислоту.
41. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-бензил-3-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту, 3-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 3-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую
- 25 кислоту, 2-(5-{{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту,
- 30

2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-
 пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-фтор-4-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую
 кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-
 5 пиридилокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-
 (5-{4-[1-(о-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-
 3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-
 5-изоксазолил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-
 10 хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-
 фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{п-[3-фтор-4-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}пропионовую кислоту, 2-(п-
 {4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-
 циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
 15 изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-
 хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-фенил)метил]амино}-3-
 фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[3-фтор-4-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]пропионовую
 кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-
 20 изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-({п-[3-фтор-
 4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-фенил}метокси)-3-
 фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-
 5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-({п-[3-
 фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)пропионовую
 25 кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-
 изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-
 фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую
 кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-
 изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-
 30 фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-пропионовую
 кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-
 пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-фтор-4-

(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-пропионовую кислоту, 3-
 5 (5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-
 10 фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-пропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-
 15 пиридилокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту или 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовую кислоту.

42. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение
 20 представляет собой 2-{п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-
 25 хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил)метил]амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]-амино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
 30 изоксазолил]фенил)метил]амино]-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-({п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-

5-изоксазолил]фенил} метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил} метокси)-3-циклопропилпропионовую кислоту или 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовую кислоту.

43. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-пропионовую кислоту, 3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{п-[3-

- циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-
- 5 циклопропилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-
- 10 циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-метил)амино]-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-
- 15 5-изоксазолил}фенил)-метокси]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-бензил-
- 20 3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовую кислоту, 3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-2-
- (циклопропилметил)пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-
- 25 (циклопропилметил)-пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-
- 30 (о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)-пропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую

- кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-циклопропилпропионовую кислоту или 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовую кислоту.
44. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-

хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-
фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 2-
(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-
3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту,
2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридиламино)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту,
3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту,
2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридилокси)пропионовую кислоту, 2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовую кислоту, 3-
(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-
2-(циклопропилметил)пропионовую кислоту, 2-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовую
кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовую кислоту,
2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовую
кислоту, 2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-
пиридилокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{5-[3-метил-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-пропионовую кислоту, 2-
(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-
3-циклопропилпропионовую кислоту, 3-{п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-
5-изоксазолил]бензоиламино}-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-{п-[3-
метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}масляную
кислоту, 3-[(п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-

- изоксазолил]фенил} метил)амино]-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-[(п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил} метил)-амино]масляную кислоту, 3-({п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-метокси)-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-({п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил} метокси)масляную кислоту, 3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино} масляную кислоту, 3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси} масляную кислоту.
45. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-метоксифенил)пропановую кислоту, 2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, 3-(2,6-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(3-цианофенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту, 3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-

метоксифенил)пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-
1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, 2-[[4-
[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-
(2,6-дифторфенил)пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
5 хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(3-
цианопфенил)-пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-хлорфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
10 хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]-амино]-3-[4-
(трифторметил)фенил]пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-
гидроксифенил)пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-
15 1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]-амино]-3-(3,4-дифторфенил)пропановую кислоту, 3-
(4-бромфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-
(трифторметокси)фенил]пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
20 фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-
метоксифенил)пропановую кислоту, 3-(4-фторфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(2,6-дифторфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(3-цианофенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
25 фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-
пропановую кислоту, 3-(2-хлорфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-хлорфенил)-2-[[[4-[4-[1-(2-
30 фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-
ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[[4-[4-[1-(2-
фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-

- (трифторметил)фенил]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту, 3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-(4-бромфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановую кислоту, 2-{п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-{п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензоиламино}-пропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, 2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-[(п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил}-метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил}метил)амино]пропионовую кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}фенил)метил]-амино}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-(п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-(п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил}метокси)пропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовую кислоту, 2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}фенил)-метокси]-3-циклопропилпропионовую кислоту, 3-{п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензоиламино}-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-{п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензоиламино}масляную кислоту, 3-[(п-[1-метил-5-метил-4-(1-

фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил} метил)амино]-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-[(п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил} метил)амино]масляную кислоту, 3-({п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил} метокси)-4-фенилмасляную

5 кислоту или 4-циклопропил-3-({п-[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]фенил} метокси)масляную кислоту.

46. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, 1-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую

10 кислоту, 1-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]-фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]-

15 2-метилпропановую кислоту, 1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-4-дифенилил)-циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{3-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновую

20 кислоту, 1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-3-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{2-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}-циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(2-хлор-4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-4-

25 дифенилил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4-{п-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-фенил}толил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(п-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}фенил)толил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-

30 пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)-

- фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метил-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(2-фтор-4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)-2-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(3-фтор-4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)-3-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метил-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(2-фтор-4-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(3-фтор-4-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метил-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)-2-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(2-фтор-4-{5-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-

- пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)-2-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(3-фтор-4-{5-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)-3-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(п-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}фенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-циано-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-2-фторфенил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-циано-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)-2-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-3-фторфенил)циклопропанкарбоновую кислоту или 1-[4-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-циано-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)-3-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту.
47. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 3-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 4-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]бутановую кислоту, 3-фенокси-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-фенил-2-[(п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}метил)-амино]пропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}-метил)амино]пропионовую кислоту, 3-фенил-2-[(п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}метокси)пропионовую кислоту, 4-фенил-3-[(п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил}метокси)масляную кислоту или 4-циклопропил-3-[(п-[5-(1-

фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метокси)масляную кислоту.

48. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту, 2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановую кислоту, 2-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовую кислоту, 2-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метокси)пропионовую кислоту, 3-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]масляную кислоту, 3-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метокси)-4-фенилмасляную кислоту или 4-циклопропил-3-[(п-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-имидазол-4-ил]фенил} метокси)масляную кислоту.

49. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту, 2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановую кислоту, 2-[(п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]-фенил} -метил)амино]-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[(п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовую кислоту, 2-[(п-[1,2-диметил-3-

оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]-фенил} метокси)-3-фенилпропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-({ п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)пропионовую кислоту, 3-[({ п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]-фенил}-метил)амино]-4-фенилмасляную кислоту, 4-циклопропил-3-[({ п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]масляную кислоту, 3-({ п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]-фенил}-метокси)-4-фенилмасляную кислоту или 4-циклопропил-3-({ п-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)масляную кислоту.

50. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 3-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 4-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]бутановую кислоту, 3-фенокси-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту, 3-фенил-2-[({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил}-метил)-амино]пропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-[({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]-фенил} метил)амино]пропионовую кислоту, 3-фенил-2-({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)пропионовую кислоту, 3-циклопропил-2-({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)пропионовую кислоту, 4-фенил-3-[({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]масляную кислоту, 4-циклопропил-3-[({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]-масляную кислоту, 4-фенил-3-({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил}-метокси)масляную кислоту, 4-циклопропил-3-({ п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)масляную кислоту, 2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиримидин-

4-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановую кислоту или 2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]-амино]-3-феноксипропановую кислоту.

5 51. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 3-фенил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 4-фенил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]бутановую кислоту или 3-фенокси-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]-пропановую кислоту.

15 52. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 3-фенил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 3-циклопропил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, 4-фенил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]бутановую кислоту или 3-фенокси-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту.

20 53. Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой 1-{п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[3-фтор-4-(1-

фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту,
(1-{п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-
пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[3-фтор-
5 4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-
пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[3-фтор-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую
кислоту, (1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-
пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
10 изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[3-
фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-
пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[3-циано-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту,
(1-{п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-
15 пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[3-циано-
4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-фенил}-4-
пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[3-циано-4-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую
20 кислоту, (1-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-
4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-
изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[3-
циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-
пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-
25 1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{п-[5-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)уксусную кислоту,
1-(1-{п-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[5-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
30 пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-
1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{5-[5-(1-
фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусную

- кислоту, 1-(1-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-
 пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)-
 циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-
 5 пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{п-[4-метил-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)уксусную кислоту,
 1-(1-{п-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
 пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[4-метил-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
 10 пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[4-метил-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую
 кислоту, (1-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-
 пиридил}-4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[4-метил-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-
 15 пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[4-метил-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-
 пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[4-фтор-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую
 кислоту, (1-{п-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
 20 пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{п-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-
 пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[4-фтор-
 5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-
 пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[4-фтор-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую
 25 кислоту, (1-{5-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-
 пиридил}-4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[4-фтор-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-
 пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{5-[4-фтор-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-
 30 пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{п-[4-циано-5-(1-
 фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновую
 кислоту, (1-{п-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-

пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{п-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту, [1-(1-{п-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту, 1-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновую кислоту, (1-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусную кислоту, 1-(1-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновую кислоту или [1-(1-{5-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусную кислоту.

54. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение из таблицы 1 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

55. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 31 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

56. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 32 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

57. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 33 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

58. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 34 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

59. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 35 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

60. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 36 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

72. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 48 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

5 73. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 49 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

74. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 50 и один или несколько фармацевтически приемлемых
10 наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

75. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 51 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

76. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно
15 варианту осуществления 52 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

77. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 53 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

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

79. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой заболевание, при
25 котором наблюдается фиброз органов.

80. Способ согласно варианту осуществления 79, где фиброз затрагивает печень, почку, легкое, сердце, глаз и т.п.

81. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой хроническую боль.

30 82. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой зуд.

83. Способ согласно варианту осуществления 78, 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.

84. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой воспалительное заболевание, включающее псориаз, нефропатию, пневмонию и т.п.

85. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника.

86. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание глаз, включающее возрастную макулодистрофию (AMD), диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигOID, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, увеит и т.п.

87. Способ согласно варианту осуществления 78, 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), гипофункцию печени, нарушение печеночного кровотока и т.п.

88. Способ согласно варианту осуществления 78, 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.

89. Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой кожное заболевание, включающее склеродермию, рубцевание кожи, атопический дерматит, псориаз и т.п.

90. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-89, где субъектом является человек.

91. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение

выбрано из таблицы 1.

92. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновую 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-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую 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-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-

- метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-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)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-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-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-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-(4-фторфенил)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-[1,5-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-{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, 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-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовую кислоту, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновую кислоту.

93. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение
30 выбрано из варианта осуществления 31.

94. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение
выбрано из варианта осуществления 32.

111. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из варианта осуществления 49.

112. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из варианта осуществления 50.

5 113. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из варианта осуществления 51.

114. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из варианта осуществления 52.

10 115. Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из варианта осуществления 53.

116. Композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы (I-XII) 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.

15 117. Фармацевтически приемлемый состав, содержащий одно или несколько соединений формулы (I-XII), 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.

20 118. Способ, включающий введение соединения формулы (I-XII) 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,
25 отличных от соединений формулы (I-XII), выбраны из кортикостероидов, иммунодепрессантов, болеутоляющих средств, противоопухолевых средств, противовоспалительных средств, антагонистов рецепторов хемокинов, бронхолитических средств, антагонистов рецепторов лейкотриенов, ингибиторов образования лейкотриенов, антагонистов рецепторов фактора активации тромбоцитов,
30 ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (лизо-PLD), ингибиторов аутоксина, 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-XII) выбрано из таблицы 1.

В других вариантах осуществления в данном документе охватываются виды терапии, в которых соединение формулы (I-XII) 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 Е, 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, ТаксолTM (паклитаксел) и аналоги препарата ТаксолTM, такие как ТаксотерTM, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600 125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин, акларубин, гидрохлорид акодазола, акронин, адозелезин, алдеслейкин, алтретамин, амбомицин, ацетат аметантрона, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, антрамицин, аспарагиназа, асперлин, азацитидин, азетеп, азотомицин, батимастат, бензодепа, бикалутамид, гидрохлорид бисантрена, димезилат биснафида, бизелезин, сульфат блеомицина, натриевая соль бреквинара, бропиримин, бусульфид, кактиномицин, калустерон, карацемид, карбетимер, карбоплатин, кармустин, гидрохлорид карубицина, карцелезин, цедефингол, хлорамбуцил, циролемицин, кладрибин, мезилат криснатола, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, гидрохлорид даунорубицина, децитабин, дексормеплатин, деазагуанин, мезилат деазагуанина;

диазихон; доксорубицин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат
 дролоксифена; пропионат дромостанолонa; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид
 эфлорнити́на; эльзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; гидрохлорид
 эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; натриевая соль
 5 фосфата эстрамустина; этанидазол; этопозид; фосфат этопозидa; этоприн; гидрохлорид
 фадрозолa; 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 rIL2), интерферон альфа-
 10 2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон
 бета-Ia; интерферон гамма-Ib; ипроплатин; гидрохлорид иринотекана; ацетат
 ланреотида; летрозол; ацетат лейпролида; гидрохлорид лиарозолa; натриевая соль
 лометрексолa; ломустин; гидрохлорид лозоксантрона; мазопрокол; маитанзин;
 гидрохлорид мехлорэтамина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола; мелфалан;
 15 меногарил; меркаптопурин; метотрексат; натриевая соль метотрексата; метоприн;
 метуредепa; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин;
 митомицин; митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловая кислота;
 нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; пэгаспаргаза; пелиомицин;
 пентамустин; сульфат пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфaн;
 20 гидрохлорид пироксантрона; пликамицин; пломестан; натриевая соль порфимерa;
 порфирамицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пуромицин; гидрохлорид
 пуромицина; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; гидрохлорид сафингола;
 семустин; симтразен; натриевая соль спарфозата; спарзомицин; гидрохлорид
 спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозотоцин;
 25 сулофенур; тализомицин; натриевая соль текогалана; тегафур; гидрохлорид
 телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн;
 тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолонa;
 фосфат трицирибина; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин;
 гидрохлорид тубулозолa; урамустин; уредепa; вапреотид; вертепорфин; сульфат
 30 винбластина; 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, бусульфам, кармустин, ломустин, семустин,
 стрептозоцин или триазены, дакарбазин, метотрексат, фторурацил, флоксоуридин,
 цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, капроат гидроксипрогестерона,
 5 ацетат мегестрола, ацетат медроксипрогестерона, эстрогены, диэтилстилбестрол,
 этинилэстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид,
 лейпролид, цисплатин, карбоплатин, митоксантрон, прокарбазин, митотан,
 аминоксифен, эрбулозол, доластатин 10, изетионат мивобулина, винкристин, NSC-
 639829, дискодермолит, АВТ-751, алториртин А и алториртин С), спонгистатины 1-9,
 10 гидрохлорид цемадотина, эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, эпотилон
 Е, эпотилон F, N-оксид эпотилона В, N-оксид эпотилона А, 16-азаэпотилон В, 21-
 аминоксифен В, 21-гидроксиэпотилон D, 26-фторэпотилон, ауристатин РЕ,
 соблидотин, криптофицин 52, вителиуамид, тубулизин А, канаденсол, центауреидин,
 онкоцидин АI, фиджианолид В, лаулималид, наркозин, носкапин, гемиастерлин,
 15 ацетилацетонат ванадоцена, инданоцин, элеутеробины (такие как
 десметилэлеутеробин, десацетилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин),
 карибеозид, карибеолин, галихондрин В, диазоамида А, таккалонолид А, диозостатин,
 (-)-фенилагистин, миосеверин В, натриевая соль фосфата ресверастатина, апрепитант,
 препараты из конопли, маринол и дронабинол, эритропозин-α, филграстим,
 20 ритуксимаб, натализумаб, циклофосфамид, пеницилламин, циклоспорин, препараты на
 основе нитрозомочевина, 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,
 25 интерфероны, опиоиды, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб,
 лефлуномид, 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 холина,
 30 салицилат магния, салицилат натрия, дифлунисал, карпрофен, фенпрофен, кальциевая
 соль фенпрофена, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кеторолак,
 трометамин кеторолака, напроксен, оксaproзин, диклофенак, этодолак, индометацин,

сулиндак, толметин, меклофенат, натриевая соль меклофената, мефенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, бетаметазон, преднизон, алклометазон, альдостерон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклесонид, клобетазол, клобетазон, 5 клокортолон, клопреднол, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезоксикортикостерон, десонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуклоролон, флудрокортизон, флудрокортид, флуметазон, флунизолид, ацетонид флуоцинолона, флуоцинонид, флуокортин, флуокортолон, флуорометолон, флуперолон, флупредниден, флутиказон, формокортал, хальцинонид, 10 галометазон, гидрокортизон/кортизол, ацепонат гидрокортизона, бутепрат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, лотепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, ацепонат метилпреднизолон, фуроат мометазона, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, улобетазол, пиоглитазон, клофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, фолиевая кислота, 15 избогрел, озагрел, ридогрел, дазоксiben, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, нисвастатин и розувастатин, эдаравон, витамин С, ТролоксTM, цитиколин и минициклин, (2R)-2-пропилоктановая кислота, пропранолол, надолол, тимолол, пиндолол, лабеталол, метопролол, атенолол, эсмолол и ацебутолол, мемантин, траксопродил, тирофибан, ламифибан, аргатробан, эналаприл, цикланделат, 20 лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, мепирамин (пириламин), антазолин, дифенгидрамин, карбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидрилат, фенирамин, хлорфенамин (хлорфенирамин), дексхлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, цетиризин, циклизин, хлорциклизин, гидроксизин, меклизин, лоратадин, дезлоратадин, прометазин, алимемазин (тримепразин), 25 ципрогептадин, азатадин, кетотифен, акривастин, астемизол, цетиризин, мизоластин, терфенадин, азеластин, эпинастин, левокабастин, олопатадин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин, бепотагин, муколитические средства, антихолинергические средства, антитуссивные средства, болеутоляющие средства, отхаркивающие средства, альбутерол, эфедрин, эпинефрин, формотерол, метапротеренол, тербуталин, будесонид, 30 циклесонид, дексаметазон, флунизолид, 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.

119. Способ согласно вариантам осуществления 116-118, где субъектом является человек.

5 120. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из таблицы 1.

121. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из группы, состоящей из 1-
 10 (4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты, 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновой кислоты, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-
 бензоиламино)фенилуксусной кислоты, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)фенилпропановой
 15 кислоты, 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой
 кислоты, (R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты, (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-
 20 фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-фторфенил)-
 пропионовой кислоты, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовой кислоты,
 25 (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)-пропионовой кислоты, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-
 бензоиламино)-пропионовой кислоты, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-
 30 хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(2-фторфенил)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-

- {4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-п-толилпропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-цианофенил)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-циклопропилпропионовой кислоты, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановой кислоты, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановой кислоты, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановой кислоты, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановой кислоты, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановой кислоты, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовой кислоты, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты, (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовой кислоты, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовой кислоты, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовой кислоты, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-

- ил]-бензиламино}-пропионовой кислоты, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(2-фторфенил)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовой кислоты, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-пропионовой кислоты, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-циклопропилпропионовой кислоты, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовой кислоты, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовой кислоты, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовой кислоты, (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовой кислоты, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусной кислоты, (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-

циклопропанкарбоновой кислоты, (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновой кислоты.

122. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 31.

123. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 32.

124. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 33.

125. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 34.

126. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 35.

127. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 36.

128. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 37.

129. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 38.

130. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 39.

131. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 40.

132. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 41.

5 133. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 42.

134. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 43.

10 135. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 44.

15 136. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 45.

137. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 46.

20 138. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 47.

139. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 48.

25 140. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 49.

30 141. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 50.

142. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления

51.

143. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 52.

5 144. Способ согласно вариантам осуществления 116-119, где соединение(соединения) формулы I-XII выбрано(выбраны) из варианта осуществления 53.

145. Композиция согласно варианту осуществления 116, где применяемое в настоящее время средство представляет собой стабилизатор мембран тучных клеток.

10 146. Композиция согласно варианту осуществления 116, где применяемое в настоящее время средство представляет собой антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов.

15 147. Композиция согласно варианту осуществления 145, где стабилизатор мембран тучных клеток представляет собой кромогликат, недокромил, азеластин, бепотастин, эпинастин, кетотифен, олопатадин и рупатадин.

148. Композиция согласно варианту осуществления 146, где антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов представляет собой рупатадин, SM-12502, CV-3988 и WEB 2170.

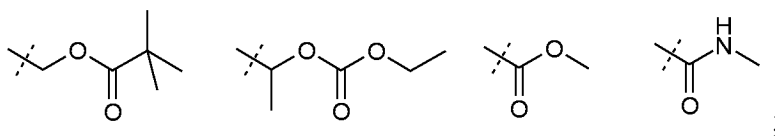
20 1A. Соединение, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле I



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

25 где R^{A} представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{B}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{B}}$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

где R^{B} представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или имеет одну из следующих структур:

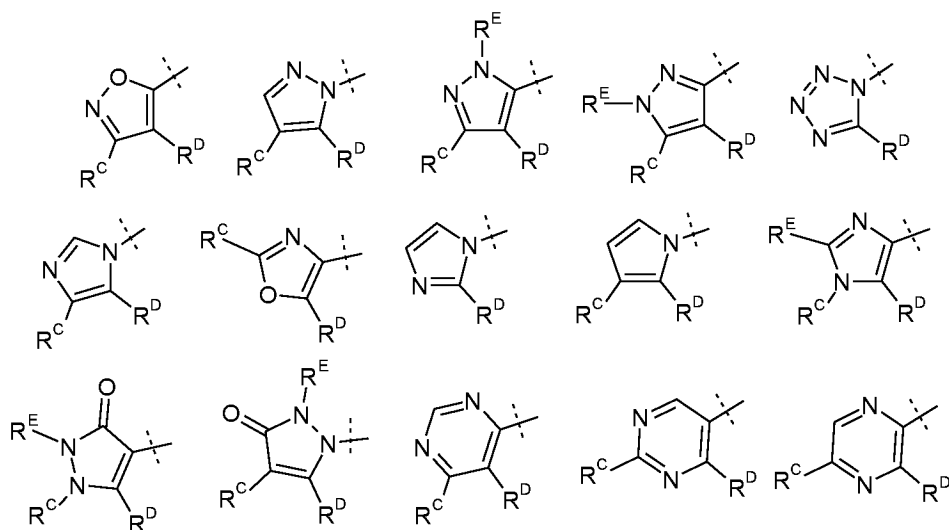


L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилен, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкилен,

замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен или $-UV-Z-$, где $-UV-$ определен как $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, или W представляет собой $-C(R^L)_2-$, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен или C_1 - C_6 фторалкилен, или Z представляет собой $-C(R^L)_2-$; где n равно 0, 1 или 2;

L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, C_1 - C_6 фторалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^J)-$, $-C(=O)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$;

кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарен, выбранный из одного из следующих:



где пунктирная линия указывает на точку присоединения кольца A к кольцу B ; где один из R^C и R^D представляет собой $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ алкил, $-C_1-C_4$ алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил или $-C_1-C_4$ фторалкил, а другой R^C или R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, $-N(R^F)-C(=O)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ или $-C(=O)X-N(R^F)-X-CY$, где X отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$ или $-CH_2-$;

R^E представляет собой $-H$, $-C_1-C_4$ алкил или $-C_1-C_4$ фторалкил; R^F представляет собой $-H$ или C_1-C_4 алкил; R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой $-C_1-C_4$ алкил и, взятый вместе с атомом углерода, к которому

присоединен R^G , и атомом углерода или гетероатомом, к которому присоединен CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

CY представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

где каждый R^H независимо выбран из $-H$, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-N(R^J)C(=O)OR^J$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 гетероалкила, где каждый R^J представляет собой независимо замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

где каждый R^L независимо представляет собой $-H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный циклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-C_1$ - C_4 алкилен(замещенный или незамещенный арил) или $-C_1$ - C_4 алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил), или если R^H представляет собой $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ или $-N(R^F)C(=O)N(R^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл, или если W

представляет собой $-C(R^L)_2-$, или Z представляет собой $-C(R^L)_2-$, то каждый R^L независимо представляет собой -H, C_1 - C_6 алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

5 кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ранее;

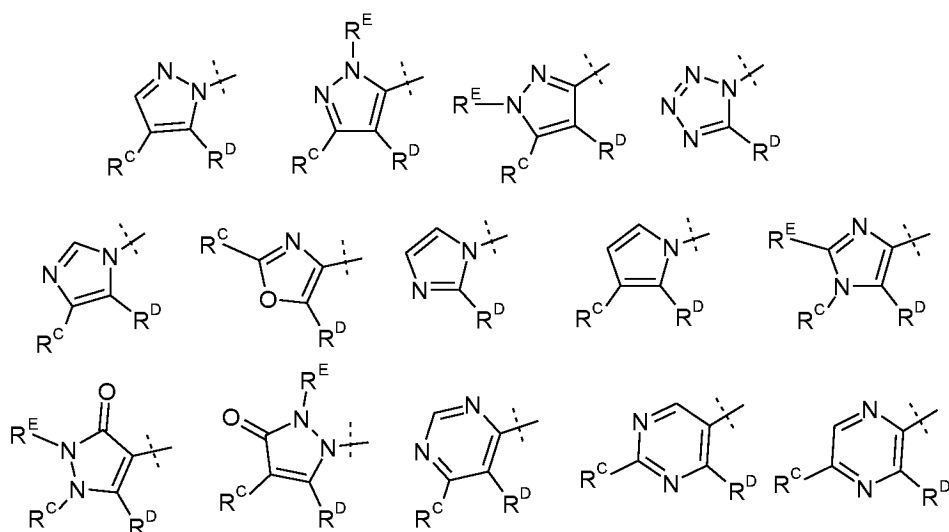
10 кольцо С отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ранее,

15 где если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, кольцо С отсутствует, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой $-CH_3$, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CF_3$,

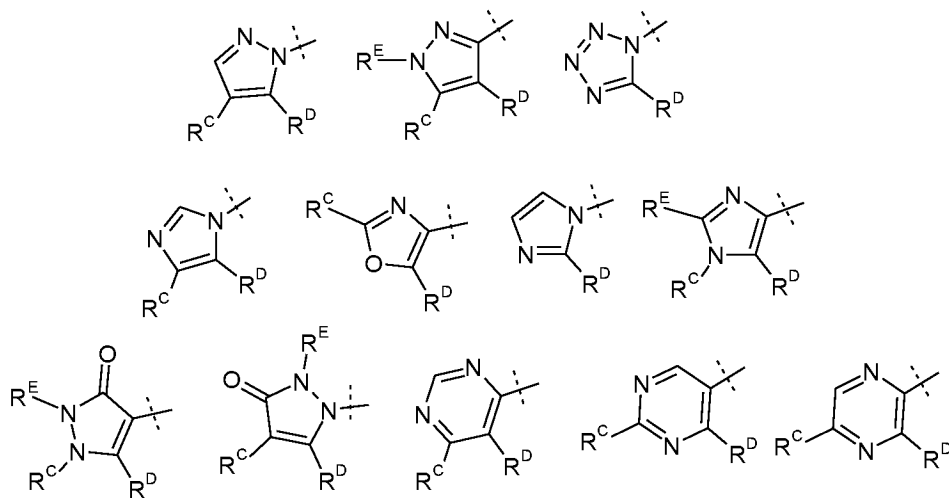
20 или если кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, или кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой
25 C_1 - C_6 алкилен,

и R^C представляет собой -H или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$,

то кольцо А имеет одну из следующих структур:

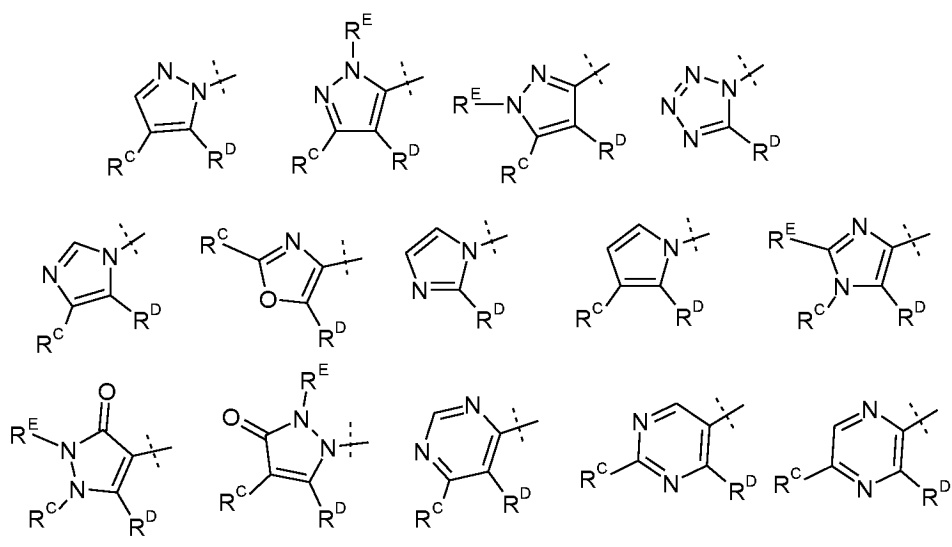


а если кольцо В представляет собой C_2 - C_{10} гетероциклоалкилен, кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, R^C представляет собой $-CH_3$, а R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , то кольцо А имеет одну из следующих структур:



2А. Соединение согласно варианту осуществления 1А, где R^C представляет собой $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ алкил, $-C_1-C_4$ алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил или $-C_1-C_4$ фторалкил, а R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, $-N(R^F)-C(=O)X-CY$, где R^F и каждый R^G независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 алкил.

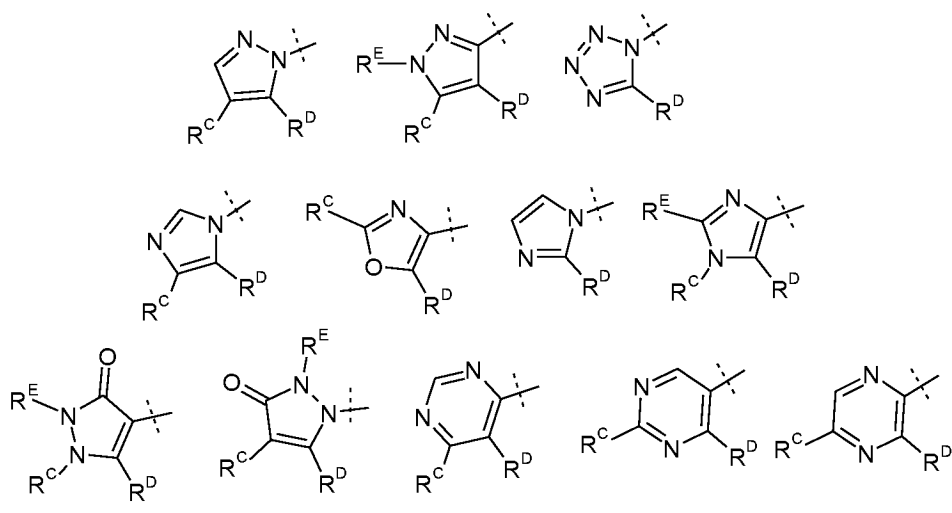
3А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где кольцо А выбрано из одного из следующих:



где R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, а R^C представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-CF_3$,

кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, кольцо С отсутствует; L^2 отсутствует; L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ представляет собой $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 алкилен; а n равно 0, 1 или 2; или кольцо В и кольцо С независимо представляют собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен.

4А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где кольцо А имеет одну из следующих структур:



где кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, или кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен, а кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, а L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен.

5А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где L^2 отсутствует, а L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, или L^2 и кольцо С отсутствуют, а L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен; а n равно 0, 1 или 2.

6А. Соединение согласно варианту осуществления 5А, где L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен.

7А. Соединение согласно варианту осуществления 5А, где L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 алкилен, а L^2 отсутствует.

8А. Соединение согласно варианту осуществления 7А, где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен.

9А. Соединение согласно варианту осуществления 7А, где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B.

10А. Соединение согласно варианту осуществления 7А, где L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -C(=O)N(R^J)-, где R^J представляет собой -H или -CH₃.

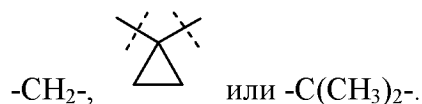
11А. Соединение согласно варианту осуществления 7А, где L^1 представляет собой UV-Z-, где -UV- определен как -WO-.

12А. Соединение согласно варианту осуществления 7А, где L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WN(R^J)-, где R^J представляет собой -H или -CH₃.

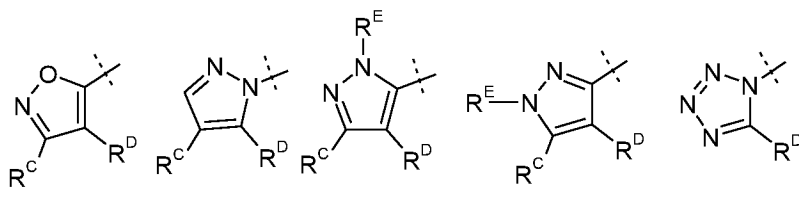
13А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где L^1 отсутствует или

представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₄алкилен или замещенный или незамещенный C₃циклоалкилен (т.е. циклопропилдиил).

14A. Соединение согласно варианту осуществления 2, где L¹ представляет собой



5 15A. Соединение согласно варианту осуществления 2, где кольцо А имеет одну из следующих структур:



10 где R^C представляет собой -H, -CN, -CH₃ или -CF₃, R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, а L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-.

16A. Соединение согласно варианту осуществления 15A, где R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃, а R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY.

15 17A. Соединение согласно варианту осуществления 15A, где R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, где -X- представляет собой -N(R^F)- или -O-; и где R^G и каждый R^F представляют собой независимо выбранные -H или -CH₃.

18A. Соединение согласно варианту осуществления 17A, где R^G представляет собой -CH₃ в R- или S-конфигурации, а CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный гетероарил.

20 19A. Соединение согласно варианту осуществления 17A, где R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY, где CY представляет собой незамещенный или замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^J.

25 20A. Соединение согласно варианту осуществления 17A, где R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)OCH(CH₃)-CY, где R^F представляет собой -H и где CY представляет собой незамещенный фенил.

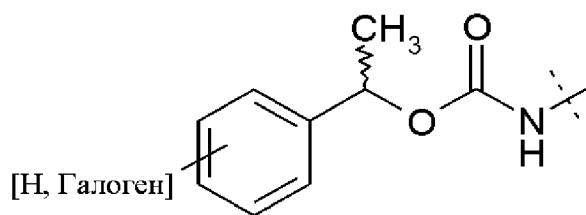
21A. Соединение согласно варианту осуществления 17A, где R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)OCH(CH₃)-CY, где R^F представляет собой -H и где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил,

замещенный одним или двумя независимо выбранными R^J , где R^J представляют собой атомы галогенов.

22А. Соединение согласно варианту осуществления 21А, где R^D представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$, где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним R^J , где R^J представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{Br}$.

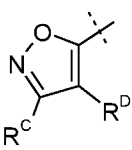
23А. Соединение согласно варианту осуществления 21А, где R^D представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$, где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним R^J , где R^J представляет собой $-\text{Cl}$.

24А. Соединение согласно варианту осуществления 19А, где R^D представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$, имеющий структуру



25А. Соединение согласно пункту 19А, где R^D представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$, где метильная группа в R^D находится в *R*-конфигурации.

26А. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 5-25, где кольцо



А имеет структуру R^C , где L^2 отсутствует, а кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен,

при условии, что если кольцо С не отсутствует, а L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, или кольцо С отсутствует, и L^1 представляет собой $-\text{UV}-\text{Z}$, где $-\text{UV}-$ представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, и R^D имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^F)-\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, $-\text{N}(\text{R}^F)-\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2-\text{CY}$ или $-\text{N}(\text{R}^F)-\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{CY}$, и R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, то R^C отличается от $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ и $-\text{CF}_3$.

27А. Соединение согласно варианту осуществления 26А, где R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$, а R^D представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$, где R^G

представляет собой -H или -CH₃ в *R*- или *S*-конфигурации, а -CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

28A. Соединение согласно варианту осуществления 26A, где L² и кольцо C отсутствуют, кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарил, а L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-.

29A. Соединение согласно варианту осуществления 26A, где L² и кольцо C отсутствуют, кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарил, а L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где R^J представляет собой -H или -CH₃.

30A. Соединение согласно варианту осуществления 29A, где L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -C(=O)NH- и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен.

31A. Соединение согласно варианту осуществления 29A, где L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₃алкилен, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен.

32A. Соединение согласно варианту осуществления 29A, где L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -W-NH-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₃алкилен, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен.

33A. Соединение согласно варианту осуществления 26A, где L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J), где R^J представляет собой -H или -CH₃, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен, где алкилен представляет собой -CH(CH₂циклопропил)-, -CH(CH₂арил) или -CH(CH₂гетероарил), где арил или гетероарил является замещенным или незамещенным.

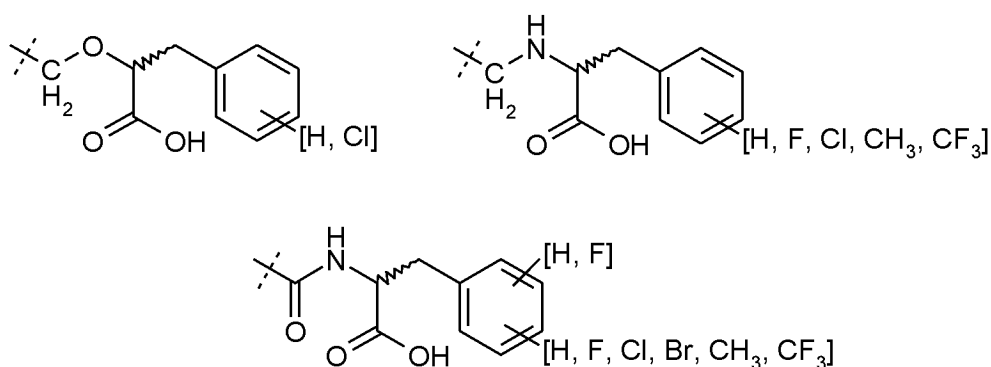
34A. Соединение согласно варианту осуществления 33A, где L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -C(=O)NH-, -WO- или -W-NH-, где -W- представляет собой -CH₂-.

35A. Соединение согласно варианту осуществления 33A, где R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B.

36A. Соединение согласно варианту осуществления 33A, где L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -CH₂O-, -CH₂-NH- или -C(=O)NH-, где Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен, где алкилен представляет собой -CH(CH₂циклопропил)-, -CH(CH₂арил) или -CH(CH₂гетероарил), где арил или гетероарил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными замещенными или незамещенными C₁-C₄-алкилами или атомами галогенов.

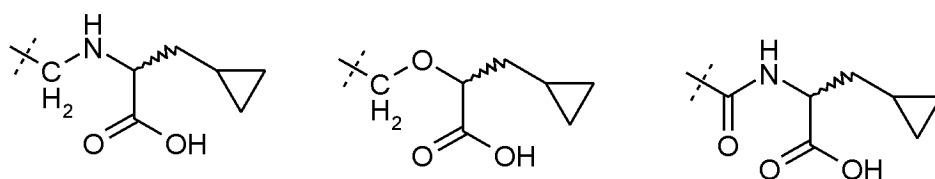
37A. Соединение согласно варианту осуществления 36A, где указанные заместитель или заместители арила или гетероарила в -CH(CH₂ариле) или -CH(CH₂гетероариле), представляющие собой замещенный или незамещенный C₁-C₄алкил или галоген, выбраны из группы, состоящей из -CH₃, -CF₃, -F, -Cl или -Br.

38A. Соединение согласно варианту осуществления 33A, где L^1 представляет собой -UV-Z- и где R^A представляет собой -CO₂H, к которому присоединен Z с образованием -L¹-R^A (т.е. -UV-Z-R^A), где -UV- определен как -C(=O)NH-, -WO- или -W-NH-, где -W- представляет собой -CH₂-, а Z представляет собой -CH(CH₂арил), где арил является замещенным или незамещенным, имеющего одну из следующих структур:

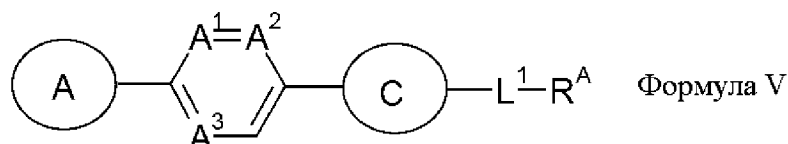


39A. Соединение согласно варианту осуществления 36A, где заместитель Z, представляющий собой -CH(CH₂арил), в -L¹-R^A находится в R-конфигурации.

40A. Соединение согласно варианту осуществления 33A, где L^1 представляет собой -UV-Z- и где R^A представляет собой -CO₂H, к которому присоединен Z с образованием -L¹-R^A (т.е. -UV-Z-R^A), где -UV- определен как -C(=O)NH-, -WO- или -W-NH-, где -W- представляет собой -CH₂-, а Z представляет собой -CH(CH₂циклопропил)-, имеющего структуру



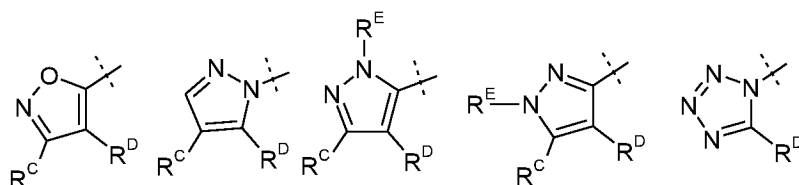
41A. Соединение согласно вариантам осуществления 1A, 2A, 3A или 4A, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле V



, где A^1 , A^2 и A^3

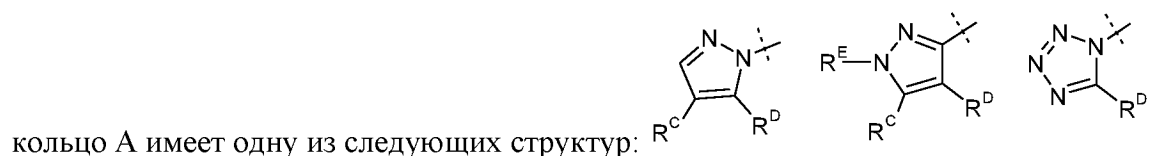
5 независимо представляют собой $-N=$, $=N-$, $=CH-$ или $-CH=$.

42A. Соединение согласно варианту осуществления 41A, где кольцо A имеет одну из следующих структур:

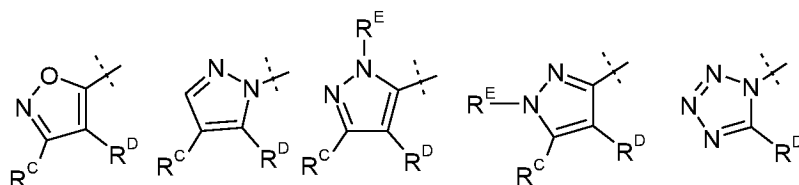


, где если L^1 представляет

10 собой C_1 - C_6 алкилен, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где R^F представляет собой $-H$, R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , а R^C представляет собой $-H$ или $-CH_3$, то



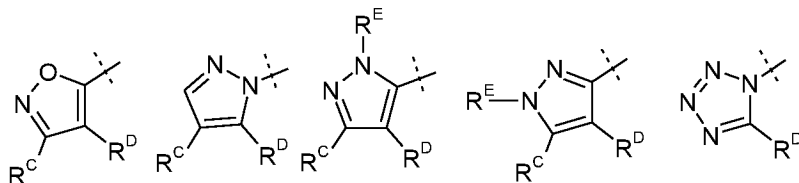
43A. Соединение согласно варианту осуществления 41A, где кольцо A имеет одну из следующих структур:



15 где кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный арилен или гетероарил, L^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где R^F представляет собой $-H$, R^G представляет собой $-CH_3$, а CY представляет собой

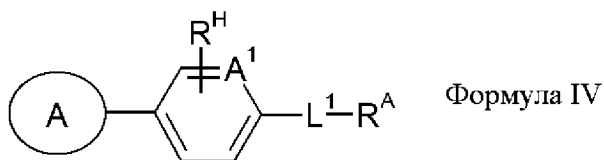
замещенный фенил, и R^C представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $-\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкил}$, $-\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$ или $-\text{C}_2\text{-C}_4\text{фторалкил}$.

44А. Соединение согласно варианту осуществления 41А, где кольцо А имеет одну из следующих структур:

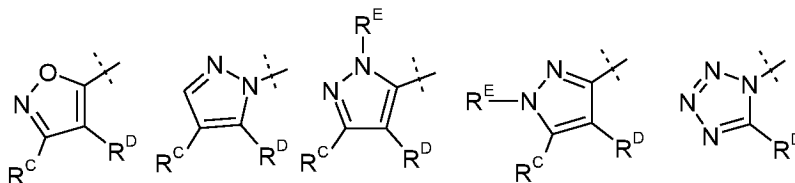


5 , где кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или гетероарил, L^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен}$, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{CO}_2R^B$, R^D представляет собой $-\text{N}(R^F)\text{-C}(=\text{O})\text{XCH}(R^G)\text{-CY}$, $-\text{N}(R^F)\text{-C}(=\text{O})\text{XC}(R^G)_2\text{-CY}$, где X представляет собой $-\text{O}-$, R^F представляет собой $-\text{CH}_3$, R^G представляет собой $-\text{H}$ или CH_3 , а CY представляет собой замещенный фенил, и R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $-\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$ или $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкил}$.

45А. Соединение согласно вариантам осуществления 1А, 2А или 5А, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле IV

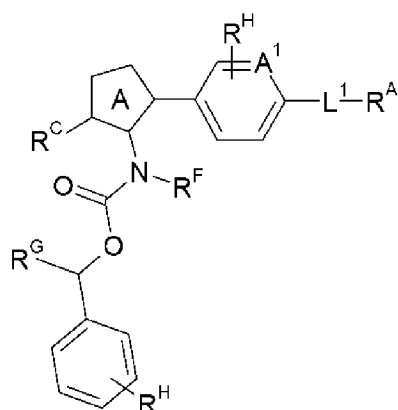


, где кольцо А имеет одну из



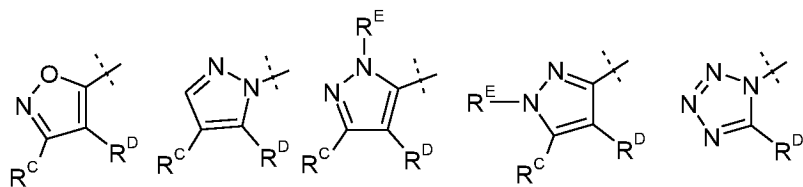
15 следующих структур: A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{C}-$; R^D представляет собой $-\text{NR}^FC(=\text{O})\text{OCH}(R^G)\text{-CY}$; L^1 представляет собой $-\text{UV-Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^J)-$, где R^J представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$; R^F и R^G независимо представляют собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$; а R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{CO}_2R^B$.

20 46А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле VII



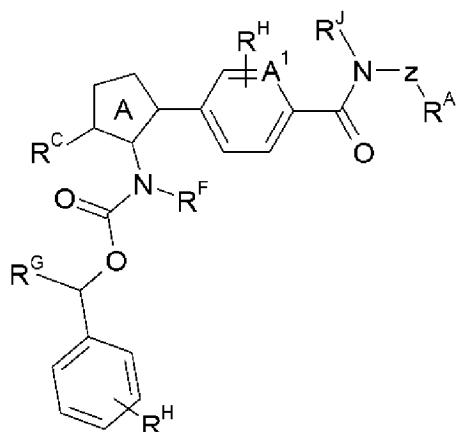
Формула VI

, где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



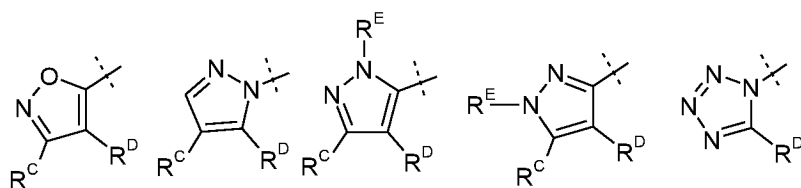
5 где R^D представляет собой заместитель -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY в формуле VI, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H, а R^C представляет собой -H, -CH₃, CF₃ или -F; R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B; и R^F и R^G независимо представляют собой -H или -CH₃; и R^H независимо представляют собой -H, галоген, -CH₃ или -CF₃.

47A. Соединение согласно варианту осуществления 2A, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле VII



Формула VII

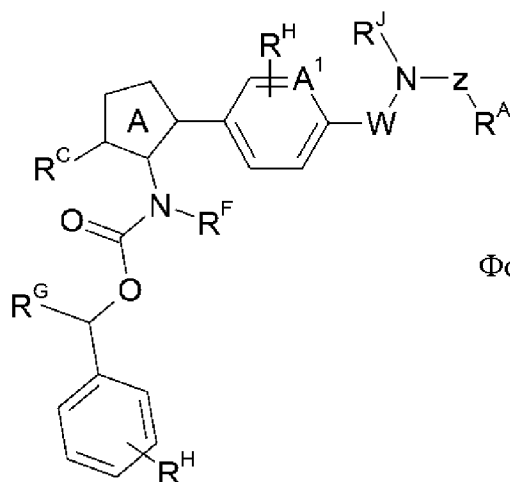
10 , где A¹ представляет собой =CH- или =N-; кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



, где R^D представляет собой

заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; а R^C представляет собой $-H$, $-CH_3$, CF_3 или $-F$; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; R^E и R^F независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 алкил;
 5 R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^H независимо представляют собой $-H$, галоген, $-CH_3$ или $-CF_3$; а Z представляет собой $-C(R^L)_2$, где один R^L представляет собой $-H$, а другой R^L представляет собой $-H$ или C_1-C_4 алкил.

48A. Соединение согласно варианту осуществления 2A, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле VIII



Формула VIII

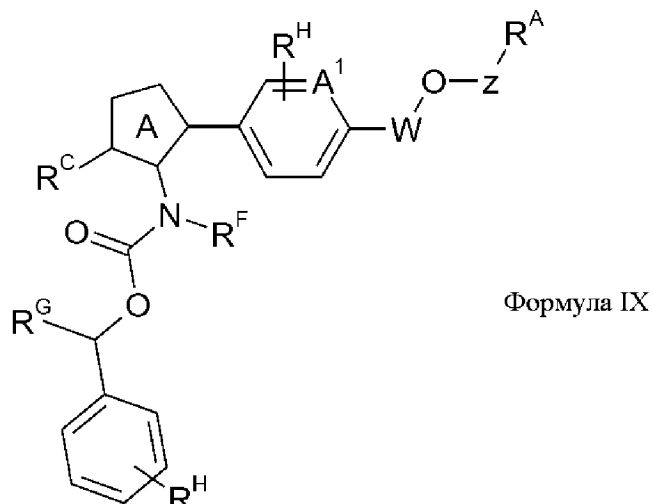
10 , где A^1 представляет собой $=CH-$ или $=N-$; где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из

следующих структур: , где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$;

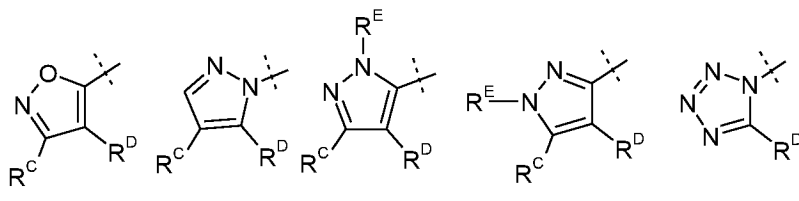
15 W представляет собой $-C(R^L)_2-$ или ; R^E и R^F независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 алкил; R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^H независимо

представляют собой -H, галоген, -CH₃ или -CF₃; а Z представляет собой -C(R^L)₂, где один R^L представляет собой -H, а другой R^L представляет собой -H или C₁-C₄алкил.

49A. Соединение согласно варианту осуществления 2A, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле IX



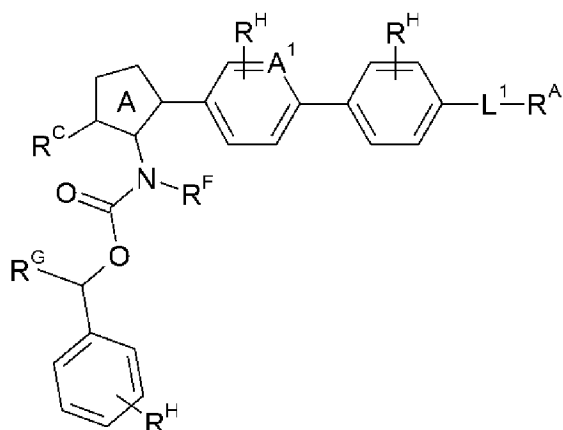
5 , где A¹ представляет собой =CH- или =N-; где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



10 где R^D представляет собой заместитель -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H; R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B;

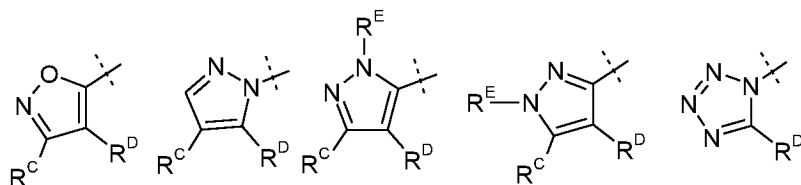
15 где W представляет собой -C(R^L)₂- или ; R^E и R^F независимо представляют собой -H или C₁-C₄алкил; R^G представляет собой -H или -CH₃; R^H независимо представляют собой -H, галоген, -CH₃ или -CF₃; а Z представляет собой -C(R^L)₂, где один R^L представляет собой -H, а другой R^L представляет собой -H или C₁-C₄алкил.

50A. Соединение согласно варианту осуществления 2A, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле IX



Формула XII

, где A^1 представляет собой $=CH-$ или $=N-$; где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



, где R^D представляет собой

5 заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; где W представляет

с собой $-C(R^L)_2-$ или ; R^E и R^F независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 алкил; R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^H независимо представляют собой $-H$, галоген, $-CH_3$ или $-CF_3$; а Z представляет собой $-C(R^L)_2$, где один R^L представляет собой $-H$, а другой R^L представляет собой $-H$ или C_1-C_4 алкил.

51A. Соединение согласно варианту осуществления 2A, где соединение выбрано из таблицы 1.

52A. Соединение согласно варианту осуществления 51A, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновую 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-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-(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-

- [illegible]

(RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовую кислоту, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновую кислоту.

53A. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1A-52A для получения лекарственного препарата для лечения LPA-зависимого заболевания или состояния.

Соединения из таблицы 1 иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение, при этом соединения 57-458 получают согласно соответствующим образом модифицированным процедурам из примеров получения соединений 1-458.

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Название
1	1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-циклопропанкарбоновая кислота
2	2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновая кислота
3	2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)фенилуксусная кислота

4	2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)фенилпропановая кислота
5	2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
6	2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
7	(R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
8	(R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
9	(R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота
10	(R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота
11	(R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
12	(R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
13	(R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
14	(R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
15	(R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
16	(R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
17	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
18	(R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота
19	(S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота
20	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
21	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-фторфенил)-пропионовая кислота
22	(R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовая кислота
23	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)-пропионовая кислота
24	(R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовая кислота

25	(R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовая кислота
26	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(2-фторфенил)-пропионовая кислота
27	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-п-толилпропионовая кислота
28	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовая кислота
29	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(4-цианофенил)-пропионовая кислота
30	(R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
31	(R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-фенилпропионовая кислота
32	(R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовая кислота
33	(R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовая кислота
34	(R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовая кислота
35	(R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовая кислота
36	(R)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовая кислота
37	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-фенилпропионовая кислота
38	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(2-фторфенил)-пропионовая кислота
39	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)-пропионовая кислота
40	(R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-пропионовая кислота
41	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
42	2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота
43	2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота
44	(RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовая кислота
45	(RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовая кислота
46	2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусная кислота
47	(R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота
48	(R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-

	ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота
49	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота
50	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота
51	(R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота
52	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота
53	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота
54	(R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновая кислота
55	(R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновая кислота
56	(R)-1-(4'-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота
57	2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
58	3-циклопропил-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
59	2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
60	2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
61	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
62	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-циклопропилпропановая кислота
63	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
64	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
65	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
66	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
67	3-циклопропил-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
68	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
69	3-(4-метоксифенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
70	3-(4-фторфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
71	3-(2,6-дифторфенил)-2-[[4-[3-метил-4-(1-

94	3-(3-цианофенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
95	3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
96	3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
97	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановая кислота
98	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота
99	3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
100	3-(4-бромфенил)-2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
101	2-[[4-[4-[1-(2-фторфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановая кислота
102	2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота
103	2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота
104	3-(2,6-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
105	3-(3-цианофенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
106	3-(2-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
107	3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
108	2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановая кислота
109	2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота
110	3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
111	3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
112	2-[[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропановая кислота
113	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота
114	2-[[4-[4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-1,5-диметилпиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота

[illegible]

	изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
139	2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
140	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
141	3-циклопропил-2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]пропионовая кислота
142	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил)амино]-3-циклопропилпропионовая кислота
143	2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовая кислота
144	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовая кислота
145	3-циклопропил-2-[(п-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)пропионовая кислота
146	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовая кислота
147	2-(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
148	2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
149	2-(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
150	2-(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
151	2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
152	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
153	2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-циклопропилпропионовая кислота
154	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил)амино]-3-циклопропилпропионовая кислота
155	2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовая кислота
156	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовая кислота
157	2-[(п-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
158	2-[(п-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовая кислота
159	2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота
160	2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовая кислота
161	2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота

[illegible]

	пиридиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
186	2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовая кислота
187	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовая кислота
188	3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовая кислота
189	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
190	2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота
191	2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовая кислота
192	3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
193	3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
194	2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовая кислота
195	2-бензил-3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовая кислота
196	3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
197	3-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
198	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовая кислота
199	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовая кислота
200	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-циклопропилпропионовая кислота
201	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
202	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовая кислота
203	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовая кислота
204	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-циклопропилпропионовая кислота
205	2-(5-{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
206	2-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота
207	2-(<i>n</i> -{4-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
208	3-циклопропил-2-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}пропионовая кислота

209	2-(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
210	2-[(<i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
211	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-фенилпропионовая кислота
212	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]пропионовая кислота
213	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовая кислота
214	2-[(<i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовая кислота
215	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовая кислота
216	3-циклопропил-2-(<i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)пропионовая кислота
217	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовая кислота
218	2-(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
219	2-(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
220	2-(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
221	2-(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
222	2-[(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
223	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-фенилпропионовая кислота
224	2-[(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-3-циклопропилпропионовая кислота
225	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовая кислота
226	2-(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовая кислота
227	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовая кислота
228	2-(<i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
229	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовая кислота
230	2-бензил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота
231	2-бензил-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метил-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовая кислота
232	2-(циклопропилметил)-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-

[illegible]

256	3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота
257	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
258	2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовая кислота
259	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовая кислота
260	3-циклопропил-2-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовая кислота
261	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-фтор-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
262	2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}пропионовая кислота
263	2-бензил-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)пропионовая кислота
264	3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
265	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
266	2-бензил-3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}пропионовая кислота
267	2-бензил-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)пропионовая кислота
268	3-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
269	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-2-(циклопропилметил)пропионовая кислота
270	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-фенилпропионовая кислота
271	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-фенилпропионовая кислота
272	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-3-циклопропилпропионовая кислота
273	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
274	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-фенилпропионовая кислота
275	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-фенилпропионовая кислота
276	2-{5-[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-3-циклопропилпропионовая кислота
277	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-циано-5-изоксазолил}-2-пиридилокси)-3-циклопропилпропионовая кислота
278	3-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]бензоиламино}-4-фенилмасляная кислота
279	4-циклопропил-3-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-

	изоксазолил}бензоиламино}масляная кислота
280	3-[(<i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]-4-фенилмасляная кислота
281	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метил)амино]масляная кислота
282	3-[(<i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)-4-фенилмасляная кислота
283	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}метокси)масляная кислота
284	3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}-4-фенилмасляная кислота
285	4-циклопропил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридиламино}масляная кислота
286	3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}-4-фенилмасляная кислота
287	4-циклопропил-3-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридилокси}масляная кислота
288	2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусная кислота
289	1-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота
290	1-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота
291	2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановая кислота
292	2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановая кислота
293	1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновая кислота
294	1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-4-дифенилил)циклопропанкарбоновая кислота
295	1-{3-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновая кислота
296	1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-3-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновая кислота
297	1-{2-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновая кислота
298	1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновая кислота
299	1-{2-хлор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновая кислота
300	1-(2-хлор-4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-4-дифенилил)циклопропанкарбоновая кислота
301	1-(4-{п-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}толил)циклопропанкарбоновая кислота
302	1-[4-(п-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}фенил)толил]циклопропанкарбоновая кислота

[illegible]

	пиридил}-3-фторфенил)циклопропанкарбоновая кислота
327	1-[4-(5-{5-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-циано-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-пиридил)-3-фторфенил]циклопропанкарбоновая кислота
328	2-{ <i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота
329	3-циклопропил-2-{ <i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]бензоиламино} пропионовая кислота
330	2-(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота
331	2-(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота
332	2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
333	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метил)амино]пропионовая кислота
334	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}фенил)метил]амино}-3-фенилпропионовая кислота
335	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}фенил)метил]амино}-3-циклопропилпропионовая кислота
336	2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метокси)-3-фенилпропионовая кислота
337	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метокси)пропионовая кислота
338	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}фенил)метокси]-3-фенилпропионовая кислота
339	2-[(<i>n</i> -{4-[1-(<i>o</i> -хлорфенил)этоксикарбониламино]-1-метил-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}фенил)метокси]-3-циклопропилпропионовая кислота
340	3-{ <i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]бензоиламино}-4-фенилмасляная кислота
341	4-циклопропил-3-{ <i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]бензоиламино} масляная кислота
342	3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метил)амино]-4-фенилмасляная кислота
343	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метил)амино]масляная кислота
344	3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метокси)-4-фенилмасляная кислота
345	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]фенил}метокси)масляная кислота
346	3-фенил-2-[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
347	3-циклопропил-2-[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
348	4-фенил-2-[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]бутановая кислота
349	3-фенокси-2-[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)оксазол-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота

350	3-фенил-2-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота
351	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота
352	3-фенил-2-(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метокси)пропионовая кислота
353	4-фенил-3-(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метокси)масляная кислота
354	4-циклопропил-3-(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,3-оксазол-4-ил]фенил} метокси)масляная кислота
355	2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
356	3-циклопропил-2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
357	2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
358	2-[[4-[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)имидазол-4-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
359	2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
360	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота
361	2-(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метокси)-3-фенилпропионовая кислота
362	3-циклопропил-2-(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метокси)пропионовая кислота
363	3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]-4-фенилмасляная кислота
364	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метил)амино]масляная кислота
365	3-(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метокси)-4-фенилмасляная кислота
366	4-циклопропил-3-(<i>n</i> -[1-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил]фенил} метокси)масляная кислота
367	2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
368	3-циклопропил-2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
369	2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
370	2-[[4-[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-4-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
371	2-[(<i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]-3-фенилпропионовая кислота
372	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота

373	2-({ <i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)-3-фенилпропионовая кислота
374	3-циклопропил-2-({ <i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)пропионовая кислота
375	3-[(<i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]-4-фенилмасляная кислота
376	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метил)амино]масляная кислота
377	3-({ <i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)-4-фенилмасляная кислота
378	4-циклопропил-3-({ <i>n</i> -[1,2-диметил-3-оксо-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1,2-дигидропиразол-4-ил]фенил} метокси)масляная кислота
379	3-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
380	3-циклопропил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
381	4-фенил-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]бутановая кислота
382	3-фенокси-2-[[4-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
383	3-фенил-2-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота
384	3-циклопропил-2-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]пропионовая кислота
385	3-фенил-2-({ <i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)пропионовая кислота
386	3-циклопропил-2-({ <i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)пропионовая кислота
387	4-фенил-3-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]масляная кислота
388	4-циклопропил-3-[(<i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метил)амино]масляная кислота
389	4-фенил-3-({ <i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)масляная кислота
390	4-циклопропил-3-({ <i>n</i> -[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-пиримидинил]фенил} метокси)масляная кислота
391	2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота
392	3-циклопропил-2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
393	2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-4-фенилбутановая кислота
394	2-[[4-[6-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-4-ил]бензоил]амино]-3-феноксипропановая кислота
395	3-фенил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота

396	3-циклопропил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
397	4-фенил-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]бутановая кислота
398	3-фенокси-2-[[4-[4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиримидин-5-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
399	3-фенил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
400	3-циклопропил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
401	4-фенил-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]бутановая кислота
402	3-фенокси-2-[[4-[3-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразин-2-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
403	1-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
404	(1-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)уксусная кислота
405	1-(1-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
406	[1-(1-{ <i>n</i> -[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
407	1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
408	(1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусная кислота
409	1-(1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
410	[1-(1-{5-[3-метил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
411	1-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
412	(1-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)уксусная кислота
413	1-(1-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
414	[1-(1-{ <i>n</i> -[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
415	1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
416	(1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусная кислота
417	1-(1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
418	[1-(1-{5-[3-фтор-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
419	1-{ <i>n</i> -[3-циано-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазолил]фенил}-4-

443	1- $\{n$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
444	(1- $\{n$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)уксусная кислота
445	1-(1- $\{n$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
446	[1-(1- $\{n$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
447	1- $\{5$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
448	(1- $\{5$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусная кислота
449	1-(1- $\{5$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
450	[1-(1- $\{5$ -[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
451	1- $\{n$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
452	(1- $\{n$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)уксусная кислота
453	1-(1- $\{n$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
454	[1-(1- $\{n$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]фенил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота
455	1- $\{5$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидинкарбоновая кислота
456	(1- $\{5$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)уксусная кислота
457	1-(1- $\{5$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропанкарбоновая кислота
458	[1-(1- $\{5$ -[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-пиридил}-4-пиперидил)циклопропил]уксусная кислота

ПРИМЕРЫ

Способы HPLC

Кривые самописца HPLC для синтезируемых примеров соединений регистрировали с помощью системы для HPLC, состоящей из насосов Shimadzu для HPLC, дегазатора и UV-детектора, оснащенной автодозатором Agilent серии 1100. С 5 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 X 7,5 см; растворитель А: 0,05% TFA в воде, растворитель В: 0,05% TFA в ацетонитриле; скорость потока – 0,7 мл/мин.; 10 градиент: от 5% В до 100% В за 9 мин. с удержанием при 100% В в течение 4 мин. и от

100% В 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 X 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% В до 100% В за 5 мин. с удержанием

5 при 100% В в течение 2 мин. и от 100% В 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 X 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% В до 90% В за 2,4 мин. с удержанием

10 при 90% В в течение 1,25 мин. и от 90% В 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-карбоксиметилбензоил)-3-оксомасляной кислоты

15 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 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли метиловый

20 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 минут, а затем при комнатной температуре в течение 90 минут. 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

25 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 [М + H⁺].

Этап 2: трет-бутиловый сложный эфир 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты

30 Трет-бутиловый сложный эфир 5-(4-метилкарбоксифенил)-3-метилизоксазол-4-илкарбоновой кислоты

Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(4-карбоксиметилбензоил)-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 часов. На этой стадии реакционной смеси позволяли охладиться, и полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой

5 высушивали над безводным MgSO_4 , 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%).

10 Способ 2, Rt 6,14 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 318,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

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

15 перемешивали в течение 2 часов 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 $[\text{M} + \text{H}^+]$;

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

20

5-(4-метилкарбоксифенил)-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

25 смесь нагревали до 90°C. Через 15 минут медленно добавляли 1-(2-хлорфенил)-этанол (2,98 мл, 22,5 ммоль), и нагревание продолжали в течение 4 часов. Реакционной смеси позволяли охладиться в течение ночи. Эту смесь разбавляли толуолом, переносили в делительную воронку, экстрагировали водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением

30 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

Метилловый 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 часов. 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: метилловый 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 часов. 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: метилловый 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-гидроксibenзотриазол (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 метилловый 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), раствором

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

5 полосы получали продукт (55 мг, 92%). Способ 2, R_t 4,76 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 498,4 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

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

10 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 x 20 мл). Органический слой высушивали над

15 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, R_t 4,30 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 484,6 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Пример 2: 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1: метилловый сложный эфир 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты

Метилловый сложный эфир 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из гидрохлорида 2-амино-2-

25 инданкарбоновой кислоты (214 мг, 1 ммоль), который применяли непосредственно. Выход: 155 мг (68%).

Этап 2: метилловый сложный эфир 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновой кислоты

Метилловый сложный эфир 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 7 примера 1, из 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-

30

этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойной кислоты [пример 1, этап 5] (49,8 мг, 0,12 ммоль) и метилового сложного эфира 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты [пример 2, этап 1]. Выход: 55 мг (81%). Способ 2, Rt 5,49 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 574,6 [M + H⁺].

5 **Этап 3:** 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновая кислота

2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновую кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 8 примера 1, из метилового сложного эфира 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-индан-2-карбоновой кислоты [пример 2, этап 7] (55 мг, 0,11 ммоль). Выход: 6 мг (11%). Способ 2, Rt 5,00 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 560,3[M + H⁺].

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

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

20 Метиловый 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

30 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 4: 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)фенилпропановая кислота

5 **Этап 1:** метиловый сложный эфир D-фенилаланина

Метиловый 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%).

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

Метиловый 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 15 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⁺].

20 **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 5 - 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота

30 **Этап 1:** метиловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты

Метиловый 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%).

5 **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⁺].

15 **Этап 3:** метиловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановой кислоты

Метиловый 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⁺].

25 **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 1 н. 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 6: 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 7: (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-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и трет-бутиловый сложный эфир 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1H-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 X 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-1H-пиразол-4-карбоновая кислота и 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Смесь трет-бутилового сложного эфира 5-(4-метоксикарбонилфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и трет-бутилового сложного эфира 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1H-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), и 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 x 20 мл). Затем его обрабатывали с помощью 1 М HCl до pH 2. Затем его экстрагировали этилацетатом (2 x 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, соответствующие двум изомерам с R_f: 0,2 и R_f: 0,125. Способ 3, Rt 2,94 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 275,0 [M + H⁺];

Этап 3: метиловый сложный эфир 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]-бензойной кислоты и метиловый сложный эфир 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]-бензойной кислоты

Смесь изомерных кислот [пример 7, этап 2] (6,0 г, 21,88 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (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 минут. 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 x 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 быстродвижущийся 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)** Быстродвижущееся 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)-2Н-пиразол-3-ил]-бензойной кислоты.

Этап 4: 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]-бензойная кислота

Метиловый сложный эфир 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-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 X 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)-2Н-пиразол-3-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты

К 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-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 1 н. 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)-2Н-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. рН водного слоя доводили до 2 соляной кислотой, и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , 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, R_t 2,90 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 527,5 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Пример 8: (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)-1Н-пиразол-3-ил]-бензойная кислота

Метилловый сложный эфир 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-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 рН 2, переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 X 40 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (205 мг, 89%). По результатам HPLC чистота составляла 97%. Способ 3, R_t 2,43 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 380,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

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

К 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-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 метилловый 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 1 н. раствором гидроксида натрия (10 мл) и водой. Органический слой высушивали над

безводным MgSO_4 , 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, R_t 3,05 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 541,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

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

Метилловый 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 довели до 2 соляной кислотой, и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта [$> 95\%$ чистоты по результатам HPLC] (60 мг, 82%). Способ 3, R_t 2,69 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 527,5 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Пример 9: (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, R_t 0,54 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 198,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

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

Метилловый 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 7, 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 9, 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

5 (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 7, 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 9, этап 2] (59 мг, 0,11 ммоль) с
10 получением 55 мг продукта (87%). Способ 3, Rt 2,73 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 545,4 [M + H⁺].

Пример 10: (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
15 для примера 8, 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 9, этап 1]. Выход: 55 мг (87%). Способ 3, Rt 2,69 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 545,4 [M + H⁺].

20 **Пример 11:** (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
25 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
30 для примера 9 (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 11, этап

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

Пример 12: (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
5 примера 8, 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 3-(4-бромфенил)-пропионовой кислоты [пример 11, этап 1]. Выход: 60 мг (80%). Способ 3, Rt 3,02 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 619,2 [M + H⁺].

Пример 13: (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
10

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
15 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
20 для примера 9 (этапы 2 и 3), из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]-бензойной кислоты [пример 7, этап 4] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)-пропионовой кислоты [пример 13, этап 1]. Выход: 40 мг (55%). Способ 3, Rt 2,80 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 561,3 [M + H⁺].

Пример 14: (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота
25

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 8, этап 1] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)-пропионовой кислоты [пример 8, этап 1]. Выход: 40 мг
30 (54%). Способ 3, Rt 3,00 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 561,3 [M + H⁺].

Пример 15: (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
 5 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
 10 для примера 9 (этапы 2 и 3), 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-(3,4-дифторфенил)-пропионовой кислоты [пример 15, этап 1]. Выход: 30 мг (61%). Способ 3, Rt 2,96 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 563,4 [M + H⁺].

Пример 16: (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 8, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида
 20 метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)-пропионовой кислоты [пример 15, этап 1]. Выход: 20 мг (56%). Способ 3, Rt 2,71 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 563,3 [M + H⁺].

Пример 17: (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
 30 и применяли непосредственно. Выход: 350 мг (100%).

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

Получали аналогично этапу 1 примера 5 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⁺].

5 **Этап 3:** 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойная кислота

Получали аналогично этапу 2 примера 5 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⁺].

10 **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 5, 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 17, этап 1]. Выход: 22 мг (34%). Способ 3, Rt 3,27 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 512,5 [M + H⁺].

20 **Пример 18:** (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 17 [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

30 Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 5, 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 19: (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота

5 Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 18, из 4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензойной кислоты [пример 18, 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 20: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота

10 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 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и метилового сложного эфира D-фенилаланина. Выход = 65 мг (0,12 ммоль, 77%). HPLC (254 нм): 15 Способ 3 Rt 2,93 мин. MS (ESI) масса/заряд 566,3 [M + H⁺].

Пример 21: (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-20 5-ил}-бензойной кислоты [пример 17, 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 22: (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовая кислота

25 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 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⁺].

30 **Пример 23:** (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 17, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойной кислоты [пример 17, 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⁺].

5 **Пример 24:** (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-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 17, 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 25: (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-пропионовая кислота

15 Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойной кислоты [пример 17, 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 26: (R)-2-(4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-(2-фторфенил)-пропионовая кислота

20 Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойной кислоты [пример 17, 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 27: (R)-2-(4-{4-[1-((R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензоиламино)-3-п-толилпропионовая кислота

30 Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-1-(4-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензойной кислоты [пример 17, 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 28: (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 17, 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 29: (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 17, 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 30: (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 часов. 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 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали *in vacuo*, остаток растворяли в EtOAc (1 л) и промывали 1 н. водным раствором HCl (2 X 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, 1 H); 7,52 (d, *J* = 8,5 Гц, 2 H); 4,27 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H); 2,35 (s, 3 H); 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 30, этап 1] (500 мг, 1,96 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего в анализе посредством HPLC/MS выявляли приблизительно 60% преобразование в продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1 н. водным раствором NaOH (100 мл). Органический слой содержал непрореагировавшее исходное вещество. Водный слой подкисляли до pH 1 1 н. 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 минут, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. 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-2H-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (120 мг, 0,32 ммоль) и THF (1,5 мл), обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (1,5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов с последующим нагреванием до 45°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 1 н. водным раствором NaOH (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 1 1 н. 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 3: метиловый 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 минут. 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 1 н. 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 4: (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}-бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота

Раствор, содержащий метиловый 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 1 н. водным раствором LiOH (125 мкл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до pH 1 1 н. 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 31: (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-фенилпропионовая 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 минут и затем обрабатывали посредством добавления пиридина по каплям (4,85 мл, 60,0 ммоль). Через 15 минут 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 часа, а затем при комнатной температуре в течение дополнительного часа. Реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления воды (100 мл), и смесь переносили в

делительную воронку. Органический слой промывали 1 н. водным раствором HCl (2 X 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 часов 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 часов, 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 триэтиламином (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 минут, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. 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: метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты

- 5 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 часов. Реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS.
- 10 Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc и водой и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $MgSO_4$, 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
- 15 мг, 0,15 ммоль, 75%). HPLC (254 нм): Способ 3 R_t 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

- 20 Раствор, содержащий метиловый сложный эфир (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты (77 мг, 0,15 ммоль) и THF (1,5 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (1,5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до pH ~ 5 1 н. водным раствором HCl. Органический слой отделяли, высушивали над
- 25 безводным $MgSO_4$, 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 R_t 2,74 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 500,5 $[M + H^+]$.

- Пример 32:** (R)-3-(2-фторфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензиламино}-пропионовая кислота
- 30

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 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 33: (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 31, 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 34: (R)-3-циклопропил-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 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 35: (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 31, 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 36: (R)-3-(4-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 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 37: (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 31, 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: метиловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты

Метиловый 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 37, 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: метиловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты [пример 37, 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 38: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(2-фторфенил)-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 37, 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 39: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)-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 37, 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 40: (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 37, 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 41: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}-бензиламино)-3-циклопропилпропионовая 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 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты [пример 17, 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 42: 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-изоксазолил]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.

5 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⁺].

10 **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-изоксазолил]фенил} метилацетат [пример 42, 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 часов 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-диазофенилпропаноат

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. Метилловый 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 минут с получением желтого раствора,

который охлаждали до 0°C. Органический раствор промывали 1 н. серной кислотой (25 мл), водой (20 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), водой (25 мл) и 1 н. серной кислотой (25 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который хроматографировали в
 5 градиенте 0-5% этилацетата в гексанах с получением продукта. Выход: 0,65 г (3,4 ммоль, 72%).

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

10 (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 42, этап 3] (61 мг, 0,39 ммоль) суспендировали в бензоле (3 мл) во флаконе с завинчивающейся крышкой. К этим компонентам добавляли тетраацетат диридия (1 мг, 0,002 ммоль). Спустя 10 минут нахождения при
 15 комнатной температуре флакон нагревали до 90°C в течение 1 часа. 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

20 Метиловый 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), и смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным
 25 раствором бикарбоната натрия. Водный слой подкисляли до pH ~ 3 с помощью 6 н. 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
 30 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 43: 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота

Соединение из примера 43 получали аналогично примеру 42 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 44: (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовая кислота

Этап 1: метиловый 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 42 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: метиловый сложный эфир (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-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 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 42 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 45: (RS)-3-(4-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-

5 фенилэтоксикарбонилокси)-изоксазол-5-ил]-бензилокси}-пропионовая кислота

Этап 1: метиловый 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
10 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-3(4-хлорфенил)пропаноат

15 Получали аналогично этапу 3 примера 42 из метилового сложного эфира D,L-2-амино-3(4-хлорфенил)пропановой кислоты [пример 45, этап 1] (698 мг, 3,3 ммоль) и применяли непосредственно. Выход: 275 мг (1,33 ммоль, 40%).

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

20 Получали аналогично этапу 4 примера 42 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-диазо-3(4-хлорфенил)пропаноата [пример 45, 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)
25 *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 42 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
30 (0,04 ммоль, 37%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,26 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 535 [M + H⁺].

Пример 46: 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусная кислота

Этап 1 - 5-амино-1-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил

Гидрохлорид (4-бромфенил)гидразина (2,24 г, 10 ммоль) суспендировали в этаноле (20 мл) и обрабатывали триэтиламино (1,53 мл, 11 ммоль). Полученный в результате раствор затем обрабатывали малонитрилом (1,22 г, 10 ммоль), добавляемым порциями. После наблюдения небольшого экзотермического эффекта реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмирования в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры; твердые вещества собирали путем вакуумной фильтрации и прополаскивали холодным этанолом. Твердые вещества высушивали на воздухе. Выход = 0,93 г, 3,5 ммоль (35%). HPLC (254 нм): Способ 2, Rt 5,82 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 265 [M + H⁺]; 263 [M + H⁺]; 184 [(M – Br) + H⁺].

Этап 2 - 1-(2-хлорфенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-4-цианопиразол-3-ил]карбамат

Раствор 5-амино-1-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрила [пример 46, этап 1] (26 мг, 0,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) обрабатывали триэтиламино (28 мкл, 0,2 ммоль), а затем фосгеном (100 мкл 20% об./об. раствора в толуоле, расчетное количество 0,2 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли (±)-1-(2-хлорфенил)этанол (23 мг, 0,15 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с удалением летучих веществ, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат 4:1 об./об. Получали продукт в виде бесцветной пленки. Выход = 27 мг (0,06 ммоль, 61%). HPLC (254 нм): Способ 1, Rt 6,31 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 447 [M + H⁺]; 445 [M + H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1 H); 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 2 H); 7,37 – 7,35 (m, 1 H); 7,32 (d, J = 8,8 Гц, 2 H); 7,27 (m, 3 H); 6,70 (br, 1 H); 6,14 (q, J = 6,5 Гц, 1 H); 1,54 (d, J = 6,5 Гц, 3 H).

Этап 3 - этил-2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]ацетат

В сосуде под давлением 1-(2-хлорфенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-4-цианопиразол-3-ил]карбамат [пример 46, этап 2] (80 мг, 0,18 ммоль) растворяли в смеси

толуола и этанола 2:1 об./об. (2 мл) и обрабатывали с помощью Na_2CO_3 (0,6 мл 2 н. водного раствора) и [4-(2-этокси-2-оксоэтил)фенил]бороновой кислоты (75 мг, 0,36 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере Ar в течение 15 минут, затем обрабатывали с помощью $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (8 мг, 0,007 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и погружали в масляную баню при 80°C при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. Реакцию считали завершенной через 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат 4:1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход = 82 мг (0,16 ммоль, 89%). HPLC (254 нм): Способ 1, R_t 6,94 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 529,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$; 485,1 $[(\text{M} - \text{EtO}) + \text{H}^+]$.

Этап 4: 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусная кислота

Этил-2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]ацетат [пример 46, этап 3] (45 мг, 0,085 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1 мл 1 М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 2 0,1 н. раствором HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. Выход = 42 мг (0,085 ммоль, количественный). HPLC (254 нм): способ 1, R_t 6,99 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 501,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$; 457,2 $[(\text{M} - \text{CO}_2\text{H}) + \text{H}^+]$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,39 (br, 1 H); 10,42 (br, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 7,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H); 7,67 (d, $J = 8,3$ Гц, 2 H); 7,56 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H); 7,43 (d, $J = 7,7$ Гц, 1 H); 7,39 (d, $J = 8,3$ Гц, 2 H); 7,33 – 7,29 (m, 3 H); 5,94 (q, $J = 6,5$ Гц, 1 H); 3,64 (s, 2 H); 1,44 (br, 3 H).

Пример 47: (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

Этап 1: этиловый сложный эфир 2-(4-бромбензоил)-3-оксомасляной кислоты

К суспензии хлорида магния (1,49 г, 15,6 ммоль) в дихлорметане (15 мл), которая была охлаждена до 0°C, добавляли этилацетоацетат (1,97 мл, 15,6 ммоль). К смеси добавляли пиридин (2,43 мл, 30 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 5 дополнительных 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 4-бромбензоилхлорид (3,29 г, 15 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. На данном этапе смесь обрабатывали 6 н. раствором соляной кислоты (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующем этапе.

Этап 2: этиловый сложный эфир 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и этиловый сложный эфир 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

15 Этиловый сложный эфир 2-(4-бромбензоил)-3-оксомасляной кислоты [пример 47, этап 1] (4,7 г, 15 ммоль), метилгидразин (0,79 мл, 15,1 ммоль), п-толуолсульфоновую кислоту (0,15 г) смешивали с этанолом (150 мл), и эту смесь нагревали до 78°C в течение 2 часов. На этой стадии реакционной смеси позволяли охладиться, и полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и 20 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 95/5 в качестве растворителя для элюирования, а затем с помощью смеси гексан/этилацетат 88/12 с получением этилового сложного эфира 3-(4- 25 бромфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 12%) и этилового сложного эфира 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (190 мг, 4%).

Этап 3: 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

30 Смесь этилового сложного эфира 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 47, этап 2] (600 мг, 1,85 ммоль), 1 н. раствора гидроксида натрия (18,5 мл) и диоксана (18,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения смесь подкисляли до pH 3-4 3 н. раствором соляной кислоты, и ее

экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества (422 мг, 77%).

Этап 4: (R)-1-(фенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил]карбамат

Суспензию 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 47, этап 3] (50 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (1 мл) и триэтиламин (17 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали дифенилфосфорилазидом (44 мкл, 0,20 ммоль), и смесь перемешивали при 45°C в течение 3 часов, а затем при 95°C с выделением газа. Через 30 минут добавляли (R)-(+)-1-фенилэтанол (25 мг, 0,20 ммоль). Нагревание продолжали в течение дополнительного 1 часа перед тем, как смеси позволяли охладиться. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток растворяли в этилацетате, и раствор промывали 0,1 М раствором карбоната калия, а затем рассолом. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (64 мг, 91%), который применяли непосредственно на следующем этапе. HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,10 мин. MS (ESI) масса/заряд 416,2, 414,4 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Этап 5: метиловый сложный эфир 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоновой кислоты

Метил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилат (1 г, 3,92 ммоль), ацетат калия (461 мг, 4,7 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,19 г, 4,70 ммоль) смешивали в диоксане (10 мл) и дегазировали в течение 10 минут в потоке аргона. Добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (32 мг), и смесь нагревали при 95°C в течение 2 часов. На этой стадии смеси позволяли охладиться, и смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали неочищенный продукт, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат 95/5 в качестве растворителя для элюирования с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,02 г, 86%).

Этап 6: метиловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты

В сосуде под давлением (R)-1-(фенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил]карбамат [пример 47, этап 4] (64 мг, 0,16 ммоль) растворяли в смеси толуола и этанола 2:1 об./об. (2 мл) и обрабатывали с помощью Na_2CO_3 (0,5 мл 2 н. водного раствора) и метилового сложного эфира 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 47, этап 5] (52 мг, 0,17 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 15 минут, а затем обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (1 мг, 0,006 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и погружали в масляную баню при 80°C при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой в течение ночи. Данную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Это вещество очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью гексан/этилацетат 1/1 об./об., с получением продукта в виде желтой пленки (10 мг, 13%).

Этап 7: (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

Метилловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 47, этап 6] (10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1 мл 2 М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 1 0,1 н. раствором HCl, и тогда продукт экстрагировали этилацетатом. Этот органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали остаток, который растирали в порошок с диметоксиэтаном. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат выпаривали досуха с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью этилацетат/гексан 2/1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества (3 мг, 28%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,12 мин. MS

(ESI) *масса/заряд* 496,6 [M + H⁺].

Пример 48: (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

Этап 1: 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

5 Смесь этилового сложного эфира 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 47, этап 2] (190 мг, 0,59 ммоль), 1 н. раствора гидроксида натрия (5,9 мл) и диоксана (5,9 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения смесь подкисляли до pH 3-4 3 н. раствором соляной кислоты, и ее экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄,
10 фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества (170 мг, 98%).

Этап 2: (R)-1-(фенил)этил-N-[5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]-карбамат

15 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту [пример 48, этап 1] (50 мг, 0,17 ммоль) применяли для получения (R)-1-(фенил)этил-N-[5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]карбамата согласно процедуре, описанной для этапа 4 примера 47, с получением продукта (64 мг, 91%), который применяли на следующем этапе. HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,03 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 416,5 [M + H⁺].

20 **Этап 3:** метиловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]-фенил]циклопропанкарбоновой кислоты

В сосуде под давлением (R)-1-(фенил)этил-N-[5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил]карбамат [пример 48, этап 2] (64 мг, 0,16 ммоль) применяли для
25 получения продукта в виде масла (32 мг, 41%) с применением процедуры, сходной с описанной для этапа 6 примера 47.

Этап 4: (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

30 Метиловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 48, этап 3] (32 мг, 0,06 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (3 мл 2 М водного раствора). Полученную в результате

смесь перемешивали в течение ночи, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 1 0,1 н. раствором HCl, и тогда продукт экстрагировали этилацетатом. Этот органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали остаток, который растирали в порошок с диметоксиэтаном. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат выпаривали досуха с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью этилацетат/гексан 2/1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества (10 мг, 32%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 2,92 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 496,6 [M + H⁺].

Пример 49: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Этап 1: этил-(E)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноат

Этилпироват (5 г, 43,1 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (86 мл) и обрабатывали диметилацетатом диметилформамида (5,73 мл, 43,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли в существующем состоянии на следующем этапе. Выход = 7,4 г.

Этап 2: этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат

Гидрохлорид 4-бромфенилгидразина (2,0 г, 8,95 ммоль) растворяли в MeOH (18 мл) и обрабатывали неочищенным этил-(E)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноатом [пример 3, этап 1] (1,54 г, 9,0 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Летучие вещества удаляли *in vacuo*, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат 95:5 об./об, с увеличением полярности с течением времени до 9:1. Выделяли два изомерных продукта: этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат в виде оранжевого твердого вещества (0,82 г, 2,78 ммоль, 31%) и этил-1-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат в виде красного твердого вещества (0,44 г, 1,49 ммоль, 17%).

Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат: HPLC (254 нм): Способ 2 Rt 5,22 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 297 [M + H⁺]; 294,8 [M + H⁺]; 252 [(M – EtO) + H⁺]; 250 [(M –

EtO) + H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 1,9 Гц, 1 H); 7,58 (d, *J* = 8,7 Гц, 2 H); 7,32 (d, *J* = 8,7 Гц, 2 H); 7,03 (d, *J* = 1,9 Гц, 1 H); 4,26 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H); 1,28 (t, *J* = 7,1 Гц, 3 H).

Этил-1-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H); 7,65 (d, *J* = 7,2 Гц, 2 H); 7,60 (d, *J* = 7,2 Гц, 2 H); 7,00 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H); 4,44 (q, *J* = 7,0 Гц, 2 H); 1,43 (t, *J* = 7,0 Гц, 3 H).

Этап 3: этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты

Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат (1,08 г, 3,68 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл), и полученную в результате смесь обрабатывали ледяной уксусной кислотой (4,6 мл). К этому раствору одной порцией добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана (Selectfluor®, 3,91 г, 11,04 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до 105°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества удаляли in vacuo. Неочищенный остаток загружали непосредственно в колонку с силикагелем и очищали путем элюирования смесью гексаны/этилацетат 95:5 об./об., увеличивая полярность с течением времени до 9:1. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (410 мг, 1,31 ммоль, 36%), и извлекали исходное вещество (272 мг, 0,93 ммоль, 25%). Для этилового сложного эфира 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты: HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 2,97 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 313,1 [M + H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1 H); 7,58 (d, *J* = 9 Гц, 2 H); 7,29 (d, *J* = 9 Гц, 2 H); 4,30 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H); 1,28 (t, *J* = 7,1 Гц, 3 H).

Этап 4: 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновая кислота

Перемешиваемый раствор этилового сложного эфира 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (410 мг, 1,31 ммоль) в THF (13 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (13 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию считали завершенной по результатам тонкослойной хроматографии и HPLC/MS. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1 н. водным раствором HCl (100 мл об./об.) и переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с

получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (347 мг, 1,22 ммоль, 93%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 2,82 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 285,1 [M + H⁺].

Этап 5: 1-(2-хлорфенил)-этиловый сложный эфир (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты

5 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновую кислоту (347 мг, 1,22 ммоль) суспендировали в толуоле (12 мл) и обрабатывали триэтиламино (205 мкл, 1,46 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (316 мкл, 1,46 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(2-хлорфенил)-этанол (230 мг, 1,46 ммоль), и температуру повышали до 105°C в течение 10 30 минут, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. 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 15 твердого вещества (452 мг, 1,03 ммоль, 85%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,16 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 440,1 [M + H⁺].

Этап 6: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Перемешиваемую суспензию 1-(2-хлорфенил)-этилового сложного эфира (R)-[2- 20 (4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (88 мг, 0,2 ммоль), толуол/этанол 2:1 об./об. (2 мл), 2 М водный раствор Na₂CO₃ (670 мкл) и 1-(4-бороно-2-фторфенил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (45 мг, 0,2 ммоль) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 минут и обрабатывали с помощью Pd[Ph₃P]₄ (12 мг, 0,01 ммоль). Полученную в результате смесь погружали в масляную баню при 25 перемешивании при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь осторожно обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной 30 TLC на пластинах (1000 мкм), элюируя смесью гексаны/этилацетат 1:1 об./об. Получали продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход = 35 мг (35%). HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,11 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 538,3 [M + H⁺].

Пример 50: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Титульное соединение получали аналогично примеру 49 с применением 1-(2-хлорфенил)-этилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (пример 49, этап 5 (88 мг, 0,2 ммоль)) и 1-[4-(дигидроксиборанил)-3-фторфенил]-циклопропан-1-карбоновой кислоты. Выход: 40 мг (37%) в виде светло-желтого твердого вещества. HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,14 мин. MS (ESI) масса/заряд 538,3 [M + H⁺].

Пример 51: (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Титульное соединение получали аналогично примеру 49 с применением 1-(2-хлорфенил)-этилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (пример 49, этап 5 (88 мг, 0,2 ммоль)) и 1-[3-хлор-4-(дигидроксиборанил)фенил]-циклопропан-1-карбоновой кислоты. Выход: 24 мг (22%) в виде светло-желтого твердого вещества. HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,40 мин. MS (ESI) масса/заряд 554,4 [M + H⁺].

Пример 52: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Титульное соединение получали аналогично примеру 49 с применением 1-(2-хлорфенил)-этилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (пример 49, этап 5 (88 мг, 0,2 ммоль)) и 1-[4-(дигидроксиборанил)-3-метилфенил]-циклопропан-1-карбоновой кислоты. Выход: 36 мг (34%) в виде светло-желтого твердого вещества. HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,19 мин. MS (ESI) масса/заряд 534,3 [M + H⁺].

Пример 53: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновая кислота

Титульное соединение получали аналогично примеру 49 с применением 1-(2-хлорфенил)-этилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (пример 49, этап 5 (88 мг, 0,2 ммоль)) и пинаколового сложного эфира 4-(1-карбоксициклопропил)фенилбороновой кислоты. Выход: 9 мг (9%) в виде белого твердого вещества. HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,20 мин. MS (ESI) масса/заряд 520,0 [M + H⁺].

Пример 54: (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновая кислота

Этап 1: этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-йод-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

5 Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат (пример 49, этап 2, 294 мг, 1,0 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и по каплям обрабатывали монохлоридом йода (115 мкл, 2,3 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 50°C в течение 3 часов. Добавляли еще одну аликвоту монохлорида йода (120 мкл), и нагревание продолжали в течение дополнительных 3 часов. Реакцию считали завершенной по
10 результатам HPLC/MS. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и переносили в делительную воронку. Органический слой последовательно промывали 1 н. водным Na₂S₂O₃ (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт [этиловый
15 сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-йод-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты] получали в виде бледно-желтого твердого вещества (420 мг, количественный выход) и применяли в существующем состоянии на следующем этапе. HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,33 мин. MS (ESI) масса/заряд 421,0, 423,0 [M + H⁺].

Этап 2: этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-
20 3-карбоновой кислоты

 Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-йод-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (420 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DMF (4 мл), и полученный в результате раствор дегазировали с помощью азота в течение 10 минут. (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь(I) (Trifluoromethylator™, 520 мг, 1,5 ммоль)
25 добавляли одной порцией в инертной атмосфере, и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через прокладку из целита, и тщательно прополаскивали этилацетатом. Фильтраты промывали 1 н. водным HCl, рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
30 Неочищенный продукт этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты применяли в существующем состоянии на следующем этапе (291 мг, 0,80 ммоль, 80%). HPLC (254 нм): Способ 3, Rt 3,23 мин. MS (ESI)

масса/заряд 365,2 $[M + H^+]$.

Этап 3: 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновая кислота

Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (291 мг, 0,80 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (8 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию считали завершенной по результатам тонкослойной хроматографии и HPLC/MS. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1 н. водным раствором HCl (100 мл об./об.) и переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (268 мг, 0,80 ммоль, количественный выход). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 2,97 мин. MS (ESI) масса/заряд 335,2 $[M + H^+]$.

Этап 4: 1-фенилэтиловый сложный эфир (R)-[2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2H-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты

2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновую кислоту (268 мг, 0,80 ммоль) суспендировали в толуоле (8 мл) и обрабатывали триэтиламино (135 мкл, 0,97 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (209 мкл, 0,97 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(фенил)-этанол (118 мг, 0,97 ммоль), и температуру повышали до 105°C в течение 30 минут, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. 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 (195 мг, 0,43 ммоль, 54%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,23 мин. MS (ESI) масса/заряд 454,0, 456,1 $[M + H^+]$.

Этап 5: (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновая кислота

Перемешиваемую суспензию 1-фенилэтилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2H-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (98 мг, 0,22

ммоль), толуол/этанол 2:1 об./об. (2,2 мл), 2 М водный раствор Na_2CO_3 (720 мкл) и пинаколовый сложный эфир 4-(1-карбоксициклопропил)фенилбороновой кислоты (124 мг, 0,43 ммоль) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 минут и обрабатывали с помощью $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (12 мг, 0,01 ммоль). Полученную в результате смесь погружали в масляную баню при перемешивании при 95°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь осторожно обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной TLC на пластинах (1000 мкм), элюируя смесью гексаны/этилацетат 1:1 об./об. Получали продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход = 6,8 мг (6%). HPLC (254 нм): Способ 3, R_t 3,21 мин. MS (ESI) масса/заряд 536,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Пример 55: (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновая кислота

Титульное соединение получали аналогично примеру 54 с применением 1-фенилэтилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты (пример 54, этап 4 (98 мг, 0,22 ммоль)) и 1-[4-(дигидроксисборанил)-3-фторфенил]циклопропан-1-карбоновой кислоты. Выход: 7 мг (6%) в виде белого твердого вещества. HPLC (254 нм): Способ 3, R_t 3,11 мин. MS (ESI) масса/заряд 554,4 $[\text{M} + \text{H}^+]$

Пример 56: (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота

Этап 1: этиловый сложный эфир 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

Этиловый сложный эфир 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты получали аналогично этапу 2 примера 49 с применением гидрохлорида (6-хлорпиридин-3-ил)-гидразина (9,89 г, 48,68 ммоль; полученного согласно WO2005/92856A1) и этил-(Е)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноата (7,82 г, 45,68 ммоль, пример 49, этап 1). Выход = 1,35 г (5,38 ммоль, 12%). HPLC (254 нм): Способ 3 R_t 2,87 мин. MS (ESI) масса/заряд 252,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (d, J = 3,0 Гц, 1 H); 7,77 (dd, J_1 = 3,0 Гц, J_2 = 8,5 Гц, 1 H); 7,74 (d, J = 2,0 Гц, 1 H); 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1 H); 7,08 (d, J = 2,0 Гц, 1 H); 4,28 (q, J = 7,5 Гц, 2 H); 1,30 (t, J = 7,5 Гц, 3 H).

Этап 2: хлористоводородная соль 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

Перемешиваемый раствор этилового сложного эфира 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [пример 56, этап 1] (1,35 г, 5,4 ммоль) в смеси 5 THF/вода 8:2 об./об. (35 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (6,5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию считали завершенной по результатам тонкослойной хроматографии и HPLC/MS. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и промывали дихлорметаном (60 мл). Водный слой подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH 2, в результате чего 10 получали белую суспензию. Твердые вещества отфильтровывали, прополаскивали водой и высушивали на воздухе с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. Выход = 0,90 г (3,46 ммоль, 64%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 2,65 мин. MS (ESI) масса/заряд 224,3 [M + H⁺].

Этап 3: 1-фенилэтиловый сложный эфир (R)-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты

Хлористоводородную соль 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [пример 56, этап 2] (0,90 г, 4,03 ммоль) суспендировали в толуоле (27 мл) и обрабатывали диизопропилэтиламином (1,28 мл, 8,86 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (855 мкл, 4,83 ммоль) и нагревали до 20 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(фенил)-этанол (600 мкл, 6,03 ммоль), и температуру повышали до 105°C в течение 30 минут, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. Реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS. После охлаждения летучие вещества удаляли *in vacuo*, и 25 неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества. Выход = 0,60 г (1,75 ммоль, 44%). HPLC (254 нм): Способ 3 Rt 3,05 мин. MS (ESI) масса/заряд 343,2 [M + H⁺].

Этап 4: метиловый сложный эфир (R)-1-(4-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновой кислоты

Перемешиваемую суспензию 1-фенилэтилового сложного эфира (R)-[2-(6-

хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-карбаминовой кислоты [пример 56, этап 3] (240 мг, 0,70 ммоль) в смеси толуол/этанол 2:1 об./об. (7 мл), 2 М водный раствор Na_2CO_3 (1,5 мл) и метиловый сложный эфир 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-фенил]-циклопропанкарбоновой кислоты (260 мг, 0,84 ммоль) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 минут и обрабатывали с помощью $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (42 мг, 0,036 ммоль). Полученную в результате смесь погружали в масляную баню при перемешивании при 90°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь осторожно обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат 0-30% с увеличением полярности. Получали продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход = 136 мг (0,28 ммоль, 40%). HPLC (254 нм): Способ 3 R_t 2,93 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 483,4 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Этап 6: (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота

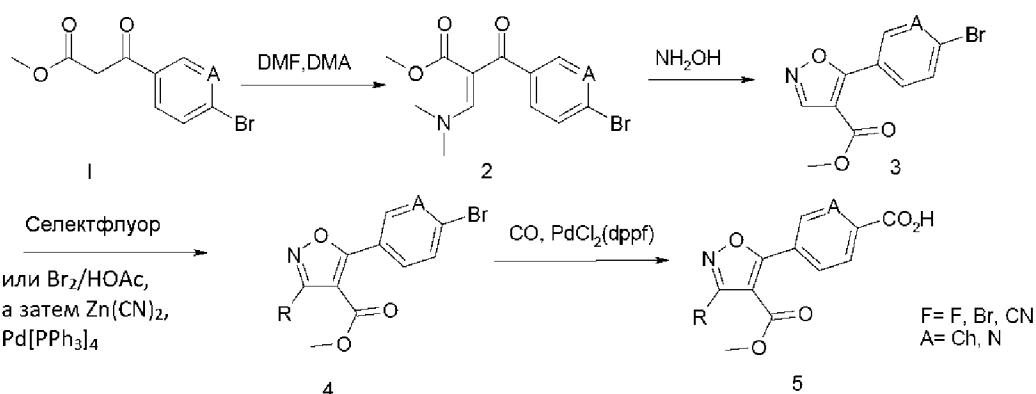
Раствор метилового сложного эфира (R)-1-(4-{5-[4-метил-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (136 мг, 0,28 ммоль) в смеси THF/вода 2:1 об./об. (3 мл) обрабатывали 1 н. водным раствором LiOH (420 мкл) и перемешивали при окружающей температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь доводили до pH 1 путем добавления 1 н. водного раствора HCl . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали продукт в виде грязно-белого твердого вещества, получаемого аналогично этапу 6 примера M1 с применением следующих реагентов и количеств: метиловый сложный эфир (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (136 мг, 0,28 ммоль), THF/вода 2:1 об./об. (3 мл), 1 н. водный раствор LiOH (420 мкл). Выход = 15 мг (0,032 ммоль, 11%). HPLC (254 нм): Способ 3 R_t 2,93 мин. MS (ESI) *масса/заряд* 483,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Соединения 57-458 из таблицы 1 и их производные получают согласно

процедурам, изложенным для соединений 1-56. Гетероциклические амины или сложные эфиры, необходимые для сборки соответствующих карбаматов, получали на основе способов, описанных в литературных источниках 1-24.

5 Определенные замещенные изоксазолы получают после формирования соответствующего арилизоксазола (3, схема 1). При прямом фторировании или бромировании получают арилбромид (4) или кислоту (5) после катализируемого палладием карбонилирования.

Схема 1

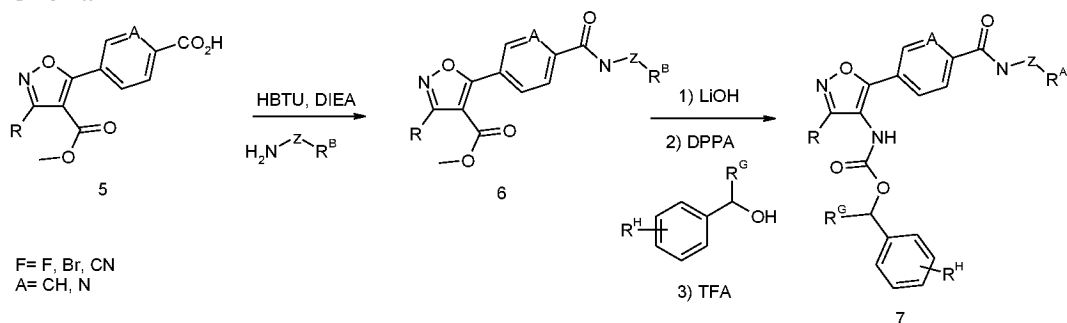


10

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.

15

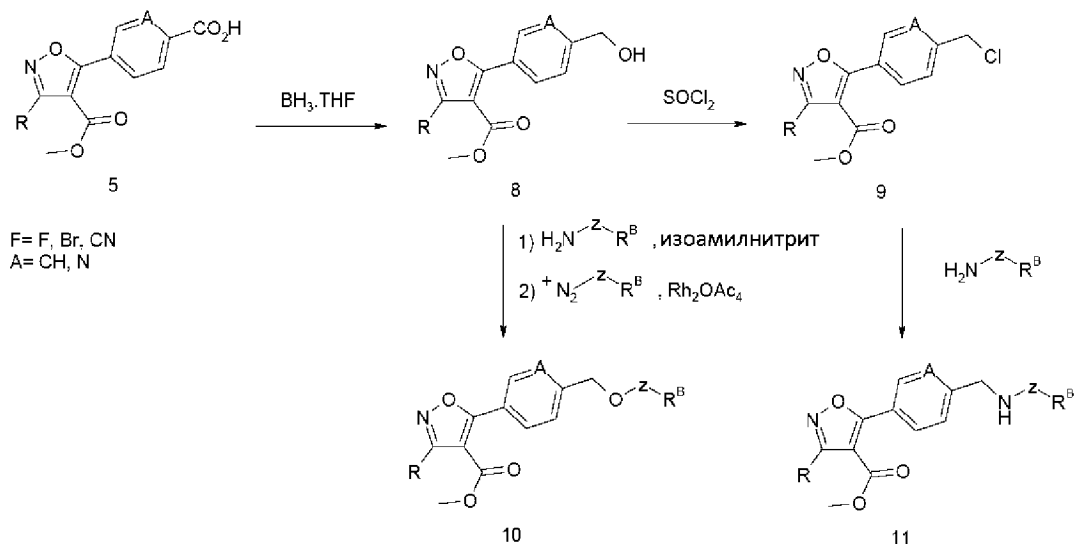
Схема 2



Кислоту (5) можно восстановить до спирта (8) и/или преобразовать в ее хлорид (9) согласно схеме 3. Спирты можно преобразовать в их простые эфирные аналоги (10) путем катализируемого родием внедрения промежуточных диазосоединений $\text{2N}^+-\text{Z-R}^B$, или из хлоридов (IX) можно получить амины (11).

20

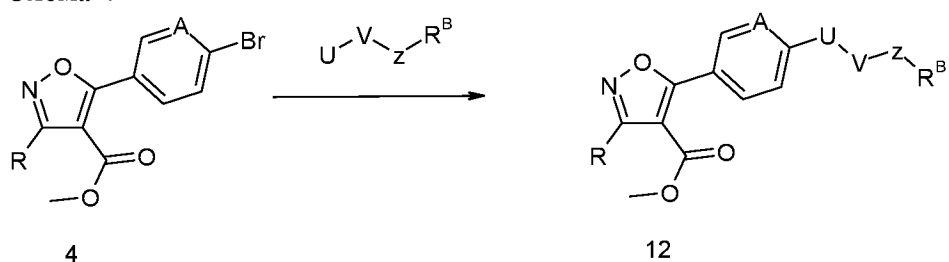
Схема 3



5 Альтернативно, бромиды (4) можно подвергнуть прямому сочетанию со спиртами или аминами (UV-Z-R^{B}), при условии, что U представляет собой -ОН или -NH₂, посредством катализируемого нагреванием или металлом замещения галогена согласно схеме 4. Все ключевые промежуточные соединения (10-12) можно дополнительно модифицировать с получением конечных продуктов, описанных на

10 схеме 1, при помощи кислотного гидролиза, перегруппировки Курциуса и последующего удаления защитных групп с помощью кислоты.

Схема 4



Пример 57. Анализы связывания с рецепторами

15 Сродство связывания соединений формулы I-XII определяли на основании их способности к вытеснению тритированной лизофосфатидной кислоты ($[^3\text{H}]\text{-LPA}$) из клеток CHO, экспрессирующих LPA1R, согласно протоколу, сходному с описанным в литературном источнике 17. В 96-луночном формате клетки CHO, экспрессирующие LPA1R человека [Ceger], обрабатывали с помощью $[^3\text{H}]\text{-LPA}$ (2 нМ). В каждую лунку

20 добавляли тестируемые соединения в повышающейся концентрации и инкубировали

при комнатной температуре в течение 90 минут. На данном этапе планшеты промывали, и в лунках рассчитывали радиоактивность. Результаты сравнивали с контролем, где клетки обрабатывали с помощью [³H]-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 ($((\text{измеренное специфическое связывание} / \text{контрольное специфическое связывание}) \times 100)$) и в виде процентного ингибирования контрольного специфического связывания ($(100 - ((\text{измеренное специфическое связывание} / \text{контрольное специфическое связывание}) \times 100))$), полученных в присутствии тестируемых соединений. Значение IC₅₀ (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 ($Y = D + [(A - D) / (1 + (C / C_{50})^{nH})]$), где Y = специфическое связывание, D = минимальное специфическое связывание, A = максимальное специфическое связывание, C = концентрация соединения, C₅₀ = IC₅₀ и nH = угловой коэффициент). Данный анализ выполняли с помощью программного обеспечения, разработанного в Сегер (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-Прусоффа ($K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$), где L = концентрация радиолиганда в анализе, а K_D = сродство радиолиганда к рецептору). Для определения K_d применяли график Скэтчарда.

Пример 58. Анализ потока ионов кальция

Ингибирование стимулируемого LPA потока Ca²⁺ 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 часа 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 сложности 180 секунд 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 семи (7) минут. После окончания периода инкубирования аналитический планшет помещали обратно во FLIPR^{TETRA}, и начинали анализ антагонистов.

Анализ антагонистов. Используя значения активности EC_{80} , определенные в ходе анализа агонистов, во все лунки с предварительно инкубированными образцами соединений вводили эталонный агонист в концентрации EC_{80} 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 EC_{80} . Анализ антагонистов продолжался в общей сложности 180 секунд 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 E_{max} 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 2.

Таблица 2. Полученные *in vitro* биологические данные об иллюстративных соединениях формулы I-XII. Если не указано иное, тестируемые соединения в функциональном анализе потока Ca^{2+} , опосредованного LPA1R, характеризовались IC_{50} , 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	20	A	37	A
2	C	21	A	38	A
3	D	22	A	39	A
4	B	23	A	40	A
5	A	24	A	41	A
6	D	25	A	42	A
7	D	26	A	43	B
8	D	27	A	44	A
9	D	28	A	45	A
10	D	29	C	46	C

11	D	30	D	47	B
12	D	30	C	48	C
13	D	31	A	49	A
14	D	31	A	50	A
15	D	32	A	51	A
16	D	33	A	52	A
17	A	34	A	53	A
18	D	35	A	54	B
19	D	36	A	55	B
				56	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 мкМ и менее 1 мкМ; С = более 1 мкМ 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.; Schleppnik, 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.
- 5 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, 10 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; 15 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.
- 20 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, 25 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.
- 30 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.

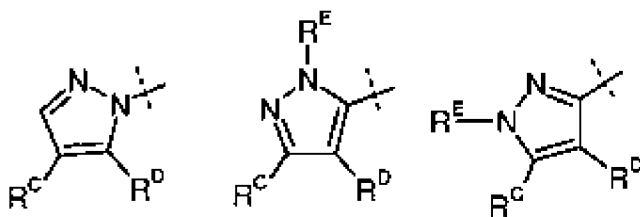
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение имеет структуру формулы I:



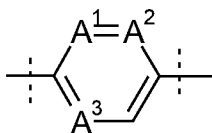
или его фармацевтически приемлемая соль,

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 $-N=$, $=N-$, $=CH-$ или $-CH=$;

кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арилен, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ниже, либо кольцо С отсутствует,

где R^A представляет собой $-CO_2H$;

L^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен, C_3-C_6 циклоалкилен, C_1-C_6 гетероалкилен, представляющий собой алкиленовую группу, имеющую вплоть до 6 скелетных атомов, содержащую вплоть до 5 углеродов и 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода и азота,

L^2 отсутствует;

где R^C представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ алкил, C_1-C_4 фторалкил или $-CN$,

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

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;

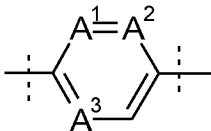
R^G представляет собой независимо выбранный R^E ;

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.

2. Соединение по п. 1, где R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)-C(=O)X-CY, где R^G представляют собой -H или C_1 - C_4 алкил.

3. Соединение по п. 2, где

кольцо В представляет собой  ; и где:
кольцо А имеет структуру:



и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкилен.

4. Соединение по п. 2, где L^1 представляет собой C_1 - C_4 алкилен или C_3 циклоалкилен.

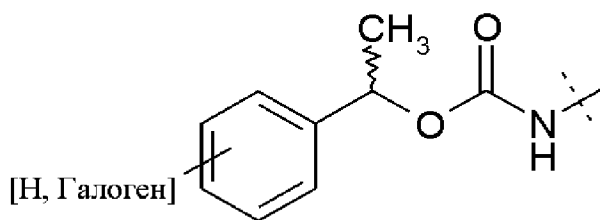
5. Соединение по п.2, где L^1 представляет собой -CH₂-,  или -C(CH₃)₂-.

6. Соединение по п.5, где R^C представляет собой -F, -CN или -CF₃, и R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY.

7. Соединение по п.6, где -X- представляет собой -NH- или -O-; и где R^G и каждый R^F представляют собой независимо выбранные -H или -CH₃.

8. Соединение по п. 7, где R^G представляет собой -CH₃ в *R*- или *S*-конфигурации, а CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил, где если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H .

9. Соединение по п. 8, где R^F представляет собой -H; X представляет собой -O-; и R^D имеет структуру



10. Соединение по п. 9, где R^F представляет собой -H; X представляет собой -O-; и R^G находится в *R*-конфигурации.

11. Соединение по п. 1 или 2, где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий структуру:



где R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$;

X представляет собой -O-;

CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;

кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C_6 арилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1 R^H ,

R^A представляет собой $-CO_2H$;

где L^1 представляет собой $-CH_2-$,  или $C(CH_3)_2$;

R^E представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил;

R^G представляет собой -H или $-CH_3$; и

R^H представляет собой -H, галоген, $-CH_3$ или $-CF_3$.

12. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)-

циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил}-циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]цикло-пропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбо-ниламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]цикло-пропанкарбоновую кислоту, 2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбо-ниламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{3-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}цикло-пропанкарбоновую кислоту, 1-{2-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбо-ниламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{2-хлор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопро-панкарбоновую кислоту, 1-(4'-(4-фтор-5-(((1-фенилэтокси)карбонил)-амино)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)фенил]цикло-пропанкарбоновую кислоту.

13. Соединение по п. 12, где соединение представляет собой (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)-этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту.

14. Применение соединения по п. 1 для получения лекарственного средства для лечения LPA-зависимого заболевания или состояния.

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

16. Применение по п.14, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

17. Лекарственное средство по п.15, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

18. Соединение по п. 12, где соединение представляет собой 1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбонил-амино)-1H-пиразол-1-ил]-4-дифенилил}циклопропанкарбоновую кислоту.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference EPN-AC-200.2 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/030712	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 March 2014 (17.03.2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15 March 2013 (15.03.2013)
Applicant EPIGEN BIOSCIENCES, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2014/030712**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 53
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group I, claims 1-3, 5, 13-27, 33-41, 50-53 (all in part); 6-12, 28-32, 44-48 related to a compound of Formula I, wherein Ring C is absent.

Group II, claims 1-3, 5, 13-27, 33-41, 50-53 (all in part); 4, 42, 43, 49 related to a compound of Formula I, wherein Ring C is present.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61K 31/42(2006.01)i, A61K 31/4152(2006.01)i, C07D 261/10(2006.01)i, C07D 231/10(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/42; C07D 413/12; A61K 31/27; C07D 261/14; C07D 261/08; C07D 413/10; A61K 31/192; C07D 231/40; A61K 31/5377; C07D 413/04; C07D 249/06; A61K 31/4152; C07D 261/10; C07D 231/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: heterocyclic compound, lysophosphatidic acid receptor antagonist, isoxazole, pyrazole

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1258484 B1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 14 January 2009 See page 62, lines 25-27; claims 1-14; and figure 11.	1-3, 5-41, 44-48 , 50-52 4, 42, 43, 49
X A	WO 2013-025733 A1 (INTERMUNE, INC.) 21 February 2013 See paragraph [0321]; and claim 1.	1-5, 13-27, 33-43 , 49-52 6-12, 28-32, 44-48
X	US 2012-0289522 A1 (SEIDERS, T. J. et al.) 15 November 2012 See claims 1-16.	1-5, 13-27, 33-43 , 49-52
X	WO 2012-078593 A2 (AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.) 14 June 2012 See claims 1-9.	1-5, 13-27, 33-43 , 49-52
A	WO 2012-138648 A1 (IRM LLC et al.) 11 October 2012 See claims 1-12.	1-52
A	WO 2011-017350 A2 (AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.) 10 February 2011 See claims 1-16.	1-52



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2014 (27.10.2014)

Date of mailing of the international search report

27 October 2014 (27.10.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

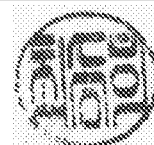
International Application Division
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-472-7140

Authorized officer

CHOI, Sung Hee

Telephone No. +82-42-481-8740



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/030712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1258484 B1	14/01/2009	AT 420878 T	15/01/2009
		AU 2001-32340 A1	27/08/2001
		DE 60137405 D1	05/03/2009
		DK 1258484 T3	20/04/2009
		EP 1258484 A1	20/11/2002
		EP 1258484 A4	23/04/2003
		ES 2320320 T3	21/05/2009
		PT 1258484 E	03/04/2009
		TW 288136 A	11/10/2007
		US 2003-0114505 A1	19/06/2003
		US 6964975 B2	15/11/2005
		WO 01-060819 A1	23/08/2001
WO 2013-025733 A1	21/02/2013	AU 2012-296662 A1	27/03/2014
		CA 2844982 A1	21/02/2013
		EP 2744807 A1	25/06/2014
		IL 230913 D	31/03/2014
		KR 10-2014-0067048 A	03/06/2014
		TW 201315717 A	16/04/2013
		US 2013-072449 A1	21/03/2013
US 2012-0289522 A1	15/11/2012	AR 078497 A1	09/11/2011
		CN 102639515 A	15/08/2012
		CN 102666504 A	12/09/2012
		EP 2483252 A2	08/08/2012
		EP 2483252 A4	03/04/2013
		EP 2483253 A2	08/08/2012
		EP 2483253 A4	03/04/2013
		GB 201016314 D	10/11/2010
		GB 2474120 A	06/04/2011
		GB 2474120 B	21/12/2011
		JP 2013-506694 A	28/02/2013
		JP 2013-506695 A	28/02/2013
		TW 201116278 A	16/05/2011
		TW I401082 B	11/07/2013
		US 2011-0082181 A1	07/04/2011
		US 8217066 B2	10/07/2012
		UY 32926 A	30/11/2010
		WO 2011-041694 A2	07/04/2011
		WO 2011-041694 A3	18/08/2011
		WO 2011-041729 A2	07/04/2011
		WO 2011-041729 A3	04/08/2011
WO 2012-078593 A2	14/06/2012	AU 2011-338561 A1	25/07/2013
		CA 2820817 A1	14/06/2012
		CN 103347510 A	09/10/2013
		CO 6771417 A2	15/10/2013
		EA 201390821 A1	30/10/2013
		EP 2648714 A2	16/10/2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/030712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IL 226491 D	31/07/2013
		JP 2014-508111 A	03/04/2014
		KR 10-2013-0126659 A	20/11/2013
		MA 34765 B1	03/12/2013
		MX 2013006040 A	26/08/2013
		SG 190417 A1	31/07/2013
		US 2013-0253004 A1	26/09/2013
		WO 2012-078593 A3	02/08/2012
WO 2012-138648 A1	11/10/2012	None	
WO 2011-017350 A2	10/02/2011	CN 102574822 A	11/07/2012
		EP 2462128 A2	13/06/2012
		EP 2462128 A4	03/10/2012
		JP 2013-501064 A	10/01/2013
		US 2012-0196839 A1	02/08/2012
		US 8592402 B2	26/11/2013
		WO 2011-017350 A3	30/06/2011