

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091500** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.09.14

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) **ПИРАЗОЛ N-СВЯЗАННЫЕ КАРБАМОИЛЦИКЛОГЕКСИЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ В
КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ LPA**

(31) **62/607,541**

(32) **2017.12.19**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/066110**

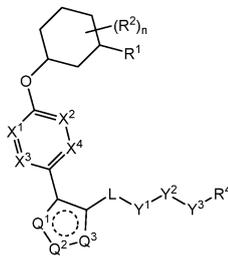
(87) **WO 2019/126085 2019.06.27**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Ши Янь, Ченг Питер Тай Вах, Ван
Йинь (US)**

(74) Представитель:
**Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где все переменные определены в настоящем документе. Эти соединения являются селективными ингибиторами рецептора LPA.

A1

202091500

202091500

A1

ПИРАЗОЛ N-СВЯЗАННЫЕ КАРБАМОИЛЦИКЛОГЕКСИЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ LPA

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет согласно Предварительной Заявке США No. 62/607,541, поданной 19 декабря 2017; все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым замещенным пиразольным соединениям, содержащим их композиции и способам их применения, например, для лечения расстройств, связанных с одним или несколькими рецепторами лизофосфатидной кислоты (LPA).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лизофосфолипиды представляют собой мембранные биологически активные липидные медиаторы, из которых одним из наиболее важных с медицинской точки зрения является лизофосфатидиновая кислота (LPA). LPA представляет собой не одно молекулярное образование, а совокупность эндогенных структурных вариантов с жирными кислотами различной длины и степени насыщения (Fujiwara et al., *J Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050). Структурная основа LPA получена из фосфолипидов на основе глицерина, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидиновая кислота (PA).

LPA представляют собой биологически активные липиды (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути посредством связывания с тем же классом 7-трансмембранных доменных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, **2013**, 1831, 86-92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначаются как LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ и LPA₆ (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 50, 157-186; Kihara, Y., et al, *Br. J. Pharmacol.*, **2014**, 171, 3575-3594).

LPA уже давно известны как предшественники биосинтеза фосфолипидов как в эукариотических, так и в прокариотических клетках, но LPA были обнаружены лишь недавно в качестве сигнальных молекул, которые быстро продуцируются и высвобождаются активированными клетками, в частности, тромбоцитами, для

воздействия на клетки-мишени путем воздействия на специфические рецепторы клеточной поверхности (см., *напр.*, Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, 26, 870-881 и van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, **2003**, 31, 1209-1212). Помимо того, что они синтезируются и перерабатываются в более сложные фосфолипиды в эндоплазматическом ретикулуме, LPA могут быть получены путем гидролиза ранее существовавших фосфолипидов после активации клеток; например, в положении sn-2 обычно отсутствует остаток жирной кислоты из-за деацилирования, оставляя только гидроксил sn-1, этерифицированный в жирную кислоту. Более того, ключевой фермент в производстве LPA, аутоксин (lysoPLD/NPP2), может быть продуктом онкогена, так как многие типы опухолей положительно регулируют аутоксин (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* **2004**, 92, 900-12). Сообщалось о концентрациях LPA в плазме и сыворотке крови человека, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа человека (BALF), включая определения, выполненные с использованием чувствительных и специфических процедур LC/MS & LC/MS/MS (Baker et al. *Anal. Biochem.*, **2001**, 292, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, **2014**, 55, 1784-1796).

LPA влияет на широкий спектр биологических реакций, начиная от индукции клеточной пролиферации, стимуляции клеточной миграции и ретракции нейритов, закрытия щелевых контактов и даже хемотаксиса миксомицет (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, **2002**, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). Объем знаний о биологии LPA продолжает расти по мере того, как все больше и больше клеточных систем тестируются на чувствительность к LPA. Например, в настоящее время известно, что в дополнение к стимуляции роста и пролиферации клеток LPA способствуют клеточному натяжению и связыванию с фибронектином клеточной поверхности, что является важными событиями в репарации и регенерации ран (Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, 26, 870-881). Недавно LPA также была приписана антиапоптотическая активность, и недавно было сообщено, что PPAR является рецептором/мишенью для LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 14656-14662).

Фиброз является результатом неконтролируемого процесса заживления тканей, приводящего к чрезмерному накоплению и недостаточной резорбции внеклеточного матрикса (ECM), что в конечном итоге приводит к недостаточности нервных окончаний (Rockey, D. C., et al., *New Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1138-1149). Сообщалось, что рецептор LPA₁ чрезмерно экспрессируется у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Мыши с нокаутом рецептора LPA₁ были защищены от индуцированного блеомицином фиброза легких (Tager et al., *Nature Med.*, **2008**, 14, 45-54). Было показано,

что антагонист LPA₁ BMS-986020 значительно снижает скорость падения FVC (форсированной жизненной емкости) в 26-недельном клиническом исследовании у пациентов с IPF (Palmer et al., *Chest*, **2018**, *154*, 1061-1069). Было показано, что ингибиторы пути LPA (напр., антагонист LPA₁) являются химиопревентивными антифибротическими агентами при лечении гепатоцеллюлярной карциномы на модели крыс (Nakagawa et al., *Cancer Cell*, **2016**, *30*, 879-890).

Таким образом, антагонизация рецептора LPA₁ может быть полезна для лечения таких фиброзов, как легочный фиброз, печеночный фиброз, почечный фиброз, артериальный фиброз и системный склероз, а, следовательно, и заболеваний, возникающих в результате фиброза (легочный фиброз-Идиопатический Легочный Фиброз [IPF], печеночный фиброз-Неалкогольный Стеатогепатит [NASH], почечный фиброз-диабетическая нефропатия, системный склероз-склеродермия и др.).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым замещенным триазольным соединениям, включая их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые могут быть полезны в качестве антагонистов против одного или нескольких рецепторов лизофосфатидиновой кислоты (LPA), особенно рецептора LPA₁.

Настоящее изобретение также относится к процессам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут быть использованы при лечении состояний, в которых LPA играет определенную роль.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, при котором полезно ингибирование физиологической активности LPA, такого как заболевания, при которых рецептор LPA участвует, вовлечен в этиологию или патологию заболевания или иным образом связан по меньшей мере с одним симптомом заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения фиброза органов (печени, почки, легкого, сердца и тому подобного, а также кожи), заболеваний

печени (острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гипофункция печени, расстройство кровотока печени, и тому подобное), клеточно-пролиферативного заболевания [рак (солидная опухоль, метастазы солидной опухоли, сосудистая фиброма, миелома, множественная миелома, саркома Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и тому подобное) и инвазивные метастазы раковых клеток и тому подобное], воспалительного заболевания (псориаз, нефропатия, пневмония и тому подобное), заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), нарушения секреции поджелудочной железы, и тому подобное), заболевания почек, заболевания мочевыводящих путей (доброкачественная гиперплазия предстательной железы или симптомы, связанные с нейропатическим заболеванием мочевого пузыря, опухоль спинного мозга, грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, симптомы, проявляющиеся от диабета, заболевание нижних отделов мочевыводящих путей (обструкция нижних отделов мочевыводящих путей и тому подобное), воспалительное заболевание нижних отделов мочевыводящих путей, дизурия, частое мочеиспускание и тому подобное), заболевания поджелудочной железы, патологическое ассоциированное с ангиогенезом заболевание (артериальная непроходимость и тому подобное), склеродермия, ассоциированное с мозгом заболевание (инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и тому подобное), нейропатической боли, периферической невропатии и тому подобного, глазного заболевания (возрастная макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцовый пемфигоид, глаукома, рубцовая хирургия при глаукоме и тому подобное).

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения заболеваний, расстройств или состояний, при которых активация по меньшей мере одного рецептора LPA посредством LPA способствует симптоматике или прогрессированию заболевания, расстройства или состояния. Эти заболевания, расстройства или состояния могут возникать в результате одной или нескольких генетических, ятрогенных, иммунологических, инфекционных, метаболических, онкологических, токсических, хирургических и/или травматических причин.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения фиброза почек, фиброза легких, фиброза печени, фиброза артерий и системного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам, соединениям, фармацевтическим композициям и лекарственным средствам, описанным в настоящем документе, которые содержат антагонисты рецепторов LPA, особенно антагонисты LPA₁.

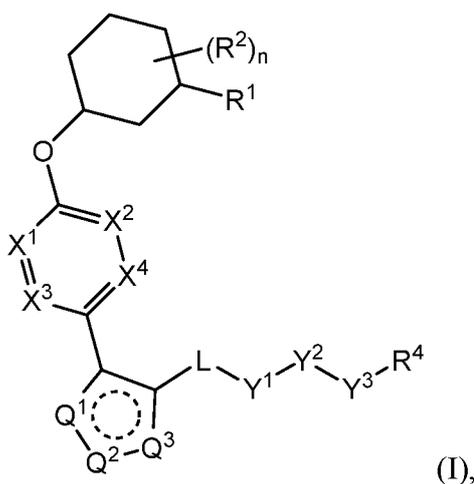
Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до двух, другими агентами.

Эти и другие особенности изобретения будут изложены подробнее по мере продолжения раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. СОЕДИНЕНИЯ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В одном аспекте настоящее изобретение относится *inter alia* к соединениям Формулы (I):



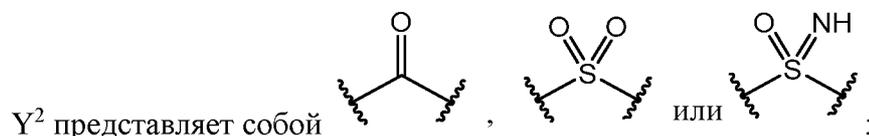
или их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где

X¹, X², X³ и X⁴ являются каждый независимо CR⁶ или N; при условии, что не более чем два из X¹, X², X³ или X⁴ являются N;

Q² представляет собой N или NR^{5a};

один из Q¹ и Q³ представляет собой CR⁵, а другой представляет собой N или NR^{5a}; а пунктирный круг обозначает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

Y¹ представляет собой O или NR³;



Y^3 представляет собой O или NR^{4a} ; при условии, что (1) Y^1 и Y^3 не являются оба O, и (2) когда Y^2 представляет собой C(O), Y^1 не представляет собой O;

L представляет собой ковалентную связь или C_{1-4} алкилен, замещенный от 0 до 4 R^7 ;

R^1 представляет собой $(-CH_2)_aR^9$;

a представляет собой целое число, равное 0 или 1;

R^2 представляет собой каждый независимо гало, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галоалкокси;

n представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

R^3 и R^{4a} независимо являются водородом, C_{1-6} алкилом, галоалкилом, гидроксилалкилом, аминоалкилом, алкоксиалкилом, галоалкоксиалкилом, алкокси или галоалкокси;

R^4 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-10} дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный), C_{1-10} галоалкил, C_{1-10} алкенил, C_{3-8} циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-8-членный гетероциклил, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(C_{3-8} циклоалкил), $-(C_{1-6}$ алкилен)-(6-10-членный арил), $-(C_{1-6}$ алкилен)-(3-8-членный гетероциклил) или $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероарил); где каждый алкил, алкилен, алкенил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил, сам по себе или как часть другого фрагмента, независимо замещен от 0 до 3 R^8 ; или, альтернативно, R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами N и O, к которым они присоединены, образуют 4-9-членный гетероциклический кольцевой фрагмент, который замещен от 0 до 3 R^8 ; или, альтернативно, (R^3 и R^{5a}) или (R^3 и R^5), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклический кольцевой фрагмент, который замещен от 0 до 3 R^8 ;

R^{5a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

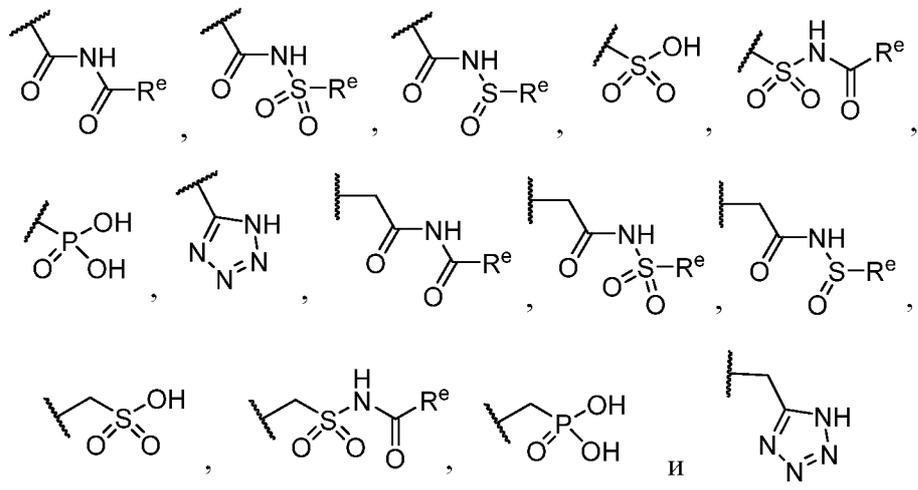
R^5 и R^6 представляют собой каждый независимо водород, гало, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R^7 представляет собой гало, оксо, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R^8 представляют собой каждый независимо дейтерий, гало, гидроксил, амина, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный), C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил,

аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; или, альтернативно, два R⁸, взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых независимо замещено от 0 до 3 R¹²;

R⁹ выбирается из -CN, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NR^{11a}R^{11b},



R^e представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галоалкоксиалкил;

R¹⁰ представляет собой водород или C₁₋₁₀ алкил;

R^{11a} и R^{11b} представляют собой каждый независимо водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₄₋₆ гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; и

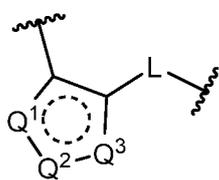
R¹² представляет собой гало, циано, гидроксил, amino, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил.

В одном варианте выполнения Формулы (I) X¹ представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, напр., метил.

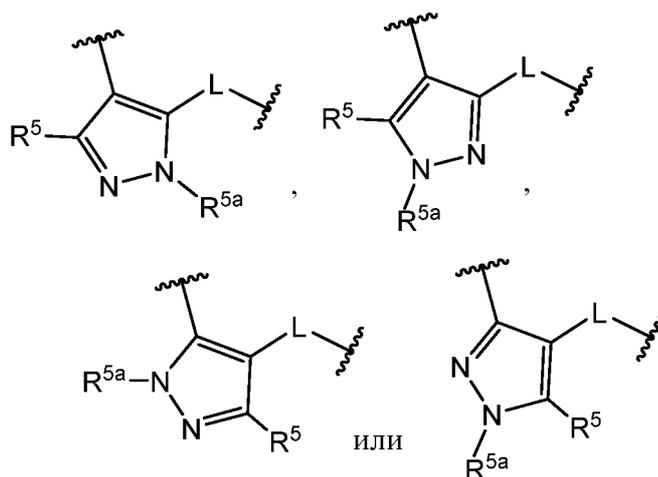
В любом из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) два R⁸, как заместители на циклоалкиле или гетероциклиле, вместе образуют мостиковый фрагмент.

В любом из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) L представляет собой метилен.

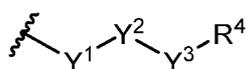
В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) фрагмент



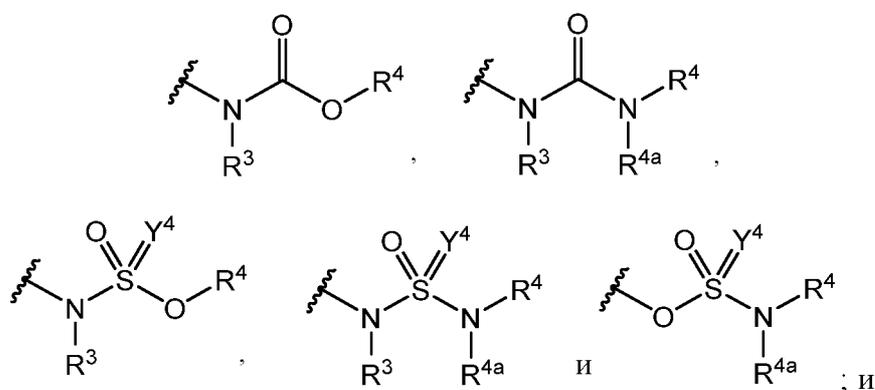
представляет собой



В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) фрагмент



выбирается из



Y^4 представляет собой O или NH.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) n представляет собой 0.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) R^1 представляет собой CO_2H .

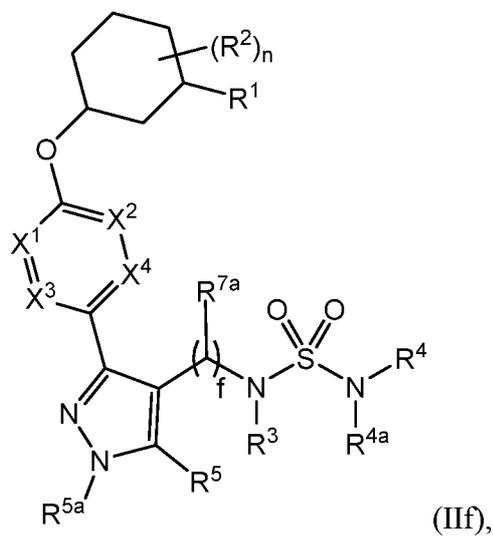
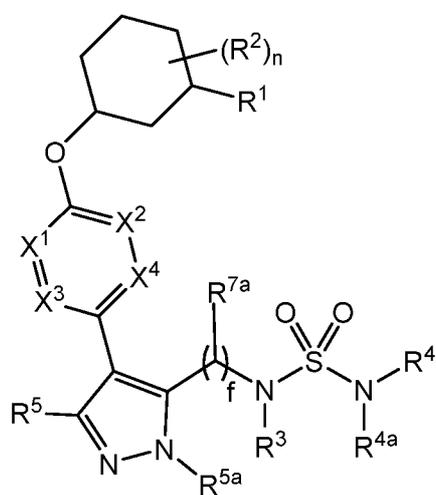
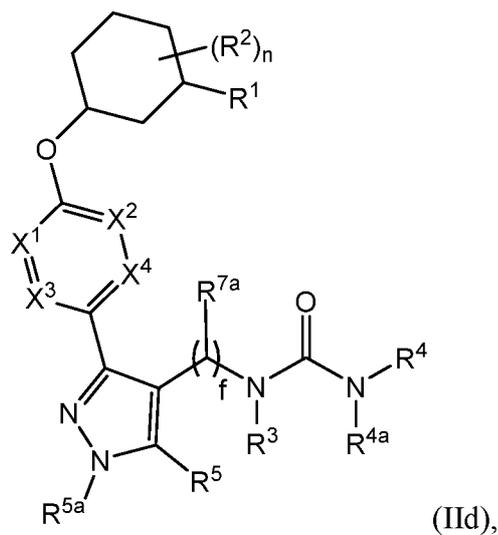
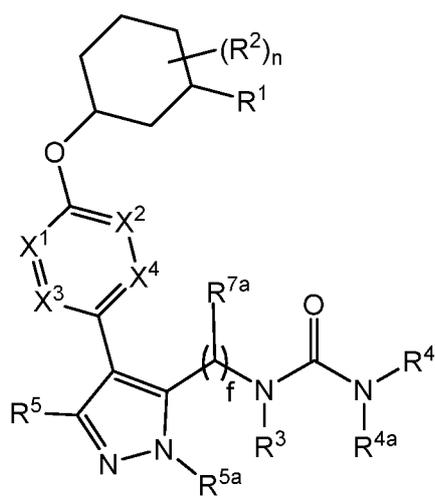
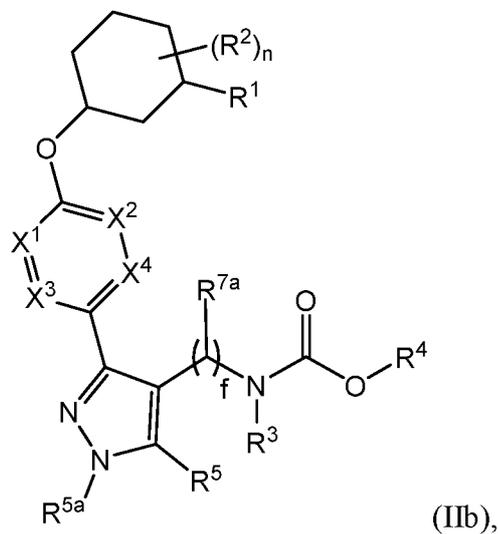
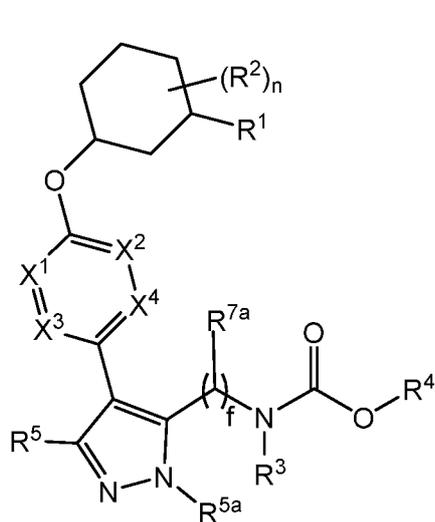
В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) R^5 представляет собой водород.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I) R^{5a} представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте выполнения изобретения R^{5a} представляет собой метил.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (I), R^4 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-10} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(C_{3-6} циклоалкил) или бензил; где алкил, алкилен, циклоалкил и бензил каждый независимо замещен от 0 до 3 R^8 ; и R^8 представляет собой каждый независимо гало, гидроксил, amino, циано, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси или фенил. Алкил и алкилен

каждый является независимо друг от друга прямоцепочечным или разветвленным; и метиленовые и фенильные фрагменты бензила каждые независимо замещены от 0 до 3 R⁸.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение представлено Формулами (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):



каждый R^{7a} независимо представляет собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

f представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

n представляет собой 0 или 1;

R^3 и R^{4a} представляют собой каждый независимо водород или C_{1-4} алкил;

R^5 и R^{5a} представляют собой каждый независимо водород или C_{1-4} алкил; или альтернативно (R^3 и R^{5a}) или (R^3 и R^5), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членный гетероциклический кольцевой фрагмент; и

R^1 , R^2 , n , R^4 , R^5 , R^{5a} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено выше.

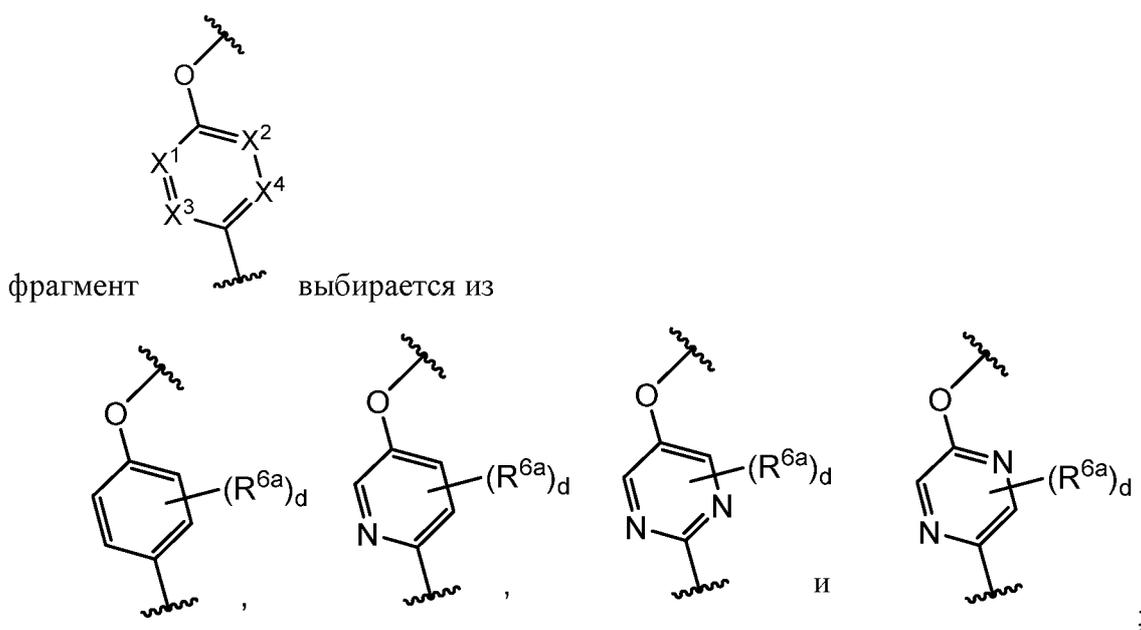
В одном варианте выполнения Формулы (IIa) или (IIb) R^1 представляет собой CO_2H .

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb) X^1 представляет собой CR^6 , где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В одном варианте выполнения изобретения X^1 представляет собой CH или CCH_3 .

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb) X^3 представляет собой N .

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb) X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^6 , где каждый R^6 представляет собой независимо водород или C_{1-4} алкил. В одном варианте выполнения изобретения X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH .

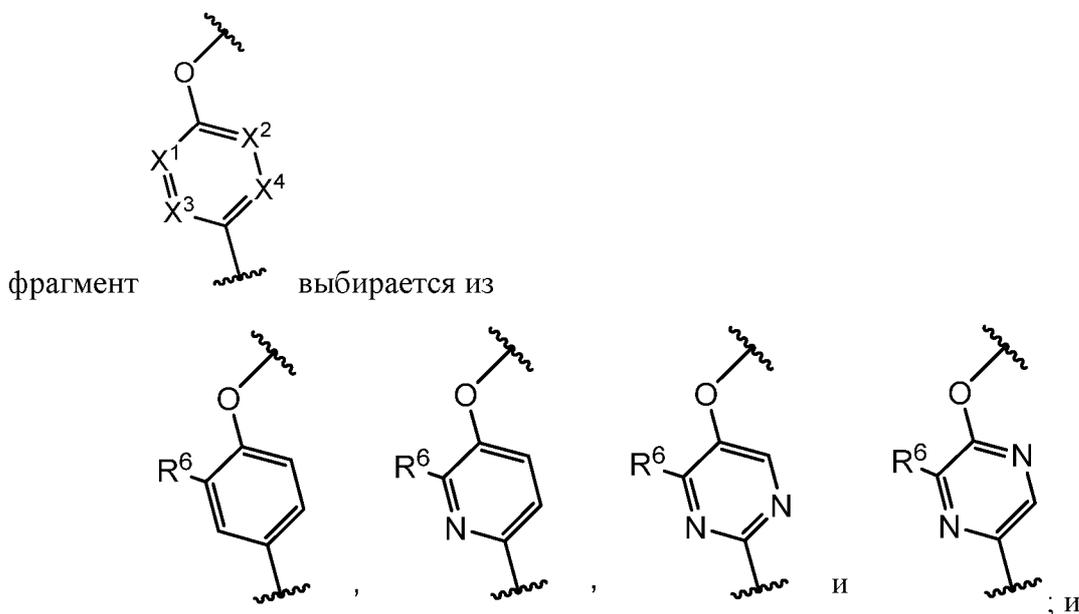
В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb)



R^{6a} представляет собой каждый независимо гало, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; и

d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2.

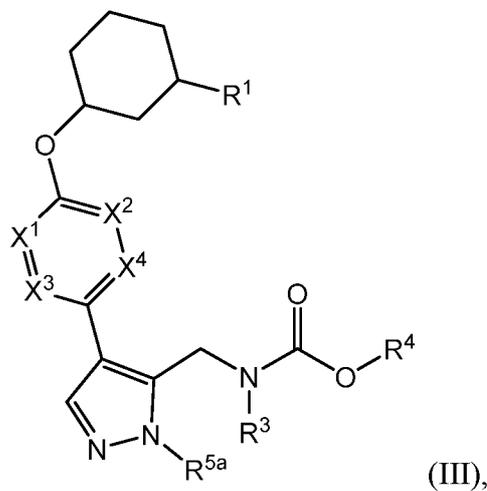
В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb)



R^6 представляет собой каждый независимо водород, гало, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (IIa) или (IIb) L представляет собой метилен и f равно 1. В одном варианте выполнения изобретения R^{7a} представляет собой водород.

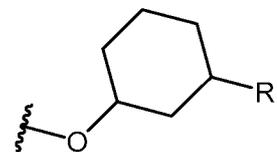
В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение представлено Формулой (III):



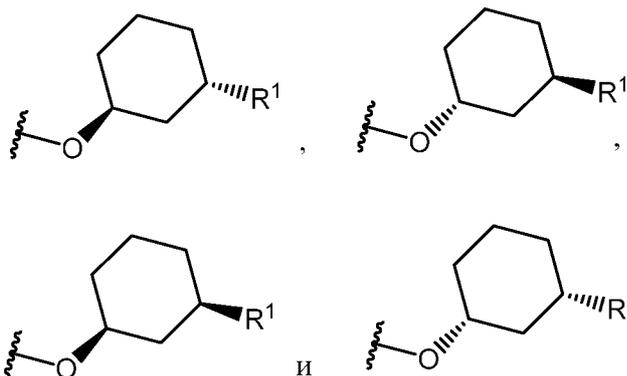
R^3 представляет собой метил;

R^{5a} представляет собой метил; или альтернативно R^3 и R^{5a} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-7-членный гетероциклический кольцевой фрагмент; и

R^1 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой такие, как определены выше.

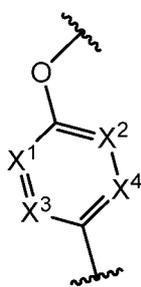


В одном варианте выполнения Формулы (III) фрагмент выбирается из

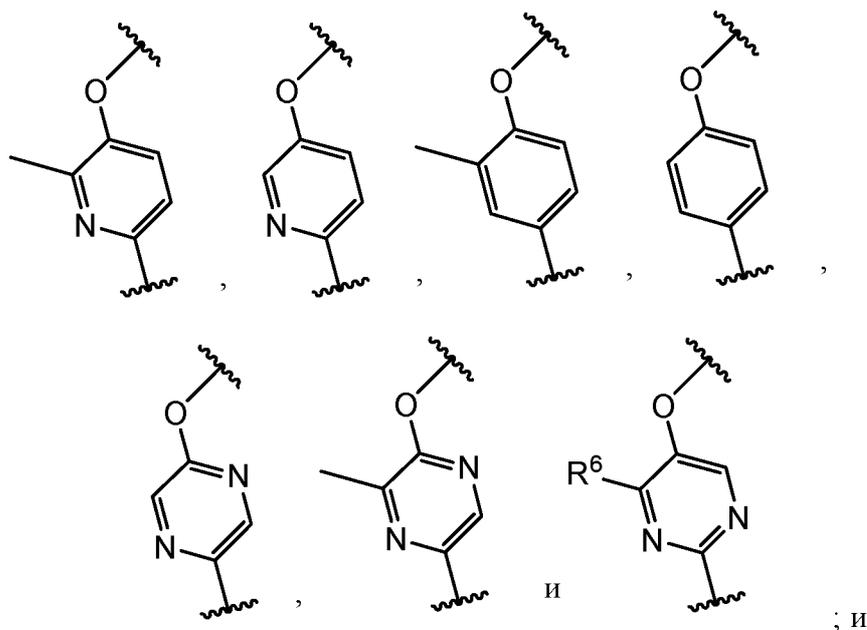


В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (III) R^1 представляет собой CO_2H .

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (III)



фрагмент выбирается из



R⁶ представляет собой водород, CH₃ или CH₂CH₃.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (III) R⁴ представляет собой C₃₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₄ алкилен)-(C₁₋₃ алкокси), -(C₁₋₄ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил) или -(C₁₋₄ алкилен)-фенил; где алкил, алкилен, циклоалкил и фенил каждый независимо замещены от 0 до 3 R⁸; и R⁸ представляет собой каждый независимо гало, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, алкиламино, галоалкил, гидроксипалкил, аминоклпк, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси. Алкил и алкилен каждый является независимо друг от друга прямоцепочечным или разветвленным; и метиленовые и фенильные фрагменты бензила каждые независимо замещены от 0 до 3 R⁸.

В любом одном из предыдущих вариантов выполнения Формулы (III) R⁴ представляет собой C₃₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ галоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -(CHR^{8a})₁₋₂-циклопропил, -(CHR^{8a})-циклобутил, или -CH₂-фенил; где циклопропил и циклобутил каждый замещен от 0 до 2 R⁸, и фенил замещен от 0 до 2 гало, выбранным из фтора и хлора; R⁸ представляет собой каждый независимо метил, этил, пропил или циклопропил; и R^{8a} представляет собой каждый независимо водород или метил.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение выбирается из любого из Примеров, содержащихся в описании, или из его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение выбирается из Примеров 1-44, содержащихся в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 5000 \text{ нМ}$, используя анализ функционального антагониста LPA_1 ; в другом варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 1000 \text{ нМ}$; в другом варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 500 \text{ нМ}$; в другом варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 200 \text{ нМ}$; в другом варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 100 \text{ нМ}$; в другом варианте выполнения изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения $IC_{50} \text{ hLPA}_1 \leq 50 \text{ нМ}$.

II. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват является антагонистом по меньшей мере одного рецептора LPA . В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват являются антагонистом LPA_1 . В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват являются антагонистом LPA_2 . В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват являются антагонистом LPA_3 .

В некоторых вариантах выполнения изобретения представленные в настоящем документе соединения выбираются из активных метаболитов, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов соединения Формулы (I).

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительный терапевтический агент(ы).

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, связанного с опосредованным рецептором LPA фиброзом, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в настоящем документе термин «пациент» охватывает все виды млекопитающих.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA₁) у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте выполнения способа заболевание, расстройство или состояние связано с патологическим фиброзом, отторжением трансплантата, раком, остеопорозом или воспалительными нарушениями. В одном варианте выполнения способа патологический фиброз является легочным, печеночным, почечным, сердечным, дермальным, глазным или панкреатическим фиброзом. В одном варианте выполнения способа заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), хроническую болезнь почек, диабетическую болезнь почек и системный склероз. В одном варианте выполнения способа рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, костей, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполовых путей, головы, почек, гортани, печени, легких, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его

стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом млекопитающему. В одном варианте выполнения способа фиброзом является идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническая болезнь почек, диабетическая болезнь почек и системный склероз.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза легких (идиопатического легочного фиброза), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), почечного фиброза, острого повреждения почек, хронической болезни почек, фиброза печени (неалкогольного стеатогепатита), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, глиобластомы, рака костей, рака толстой кишки, рака кишечника, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза, онкологической боли, метастазирования опухоли, отторжения органов трансплантата, склеродермии, глазного фиброза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеновой сосудистой болезни, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

Используемый в настоящем документе термин «излечивание» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включает: а) ингибирование болезненного состояния, *т.е.* задержку его развития; и/или б) облегчение болезненного состояния, *т.е.* вызывание регрессии болезненного состояния. Используемый в настоящем документе термин «излечивание» или лечение «также включает защитное лечение болезненного состояния для уменьшения и/или минимизации риска и/или снижения риска рецидива болезненного состояния путем введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть отобраны для такой защитной терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического состояния заболевания по сравнению с общей популяцией. Для защитного лечения могут быть представлены или еще не представлены условия состояния клинического заболевания. Защитное лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (б) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение, направленное на снижение или минимизацию риска развития

болезненного состояния у пациента, у которого еще не было клинического состояния заболевания, в то время как вторичная профилактика определяется как минимизация или снижение риска рецидива или повторного возникновения того же или аналогичного клинического состояния заболевания.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других специфических формах без отступления от его характера или существенных атрибутов. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Подразумевается, что любые и все варианты выполнения настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом выполнения или вариантами выполнения для описания дополнительных вариантов выполнения изобретения. Следует также понимать, что каждый отдельный элемент вариантов выполнений является своим собственным независимым вариантом выполнения. Кроме того, любой элемент варианта выполнения должен быть объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта выполнения для описания дополнительного варианта выполнения.

III. ХИМИЯ

По всему описанию и прилагаемой формуле изобретения приведенная химическая формула или наименование должны охватывать все стерео и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены путем растворения рацемических форм или синтеза из оптически активных исходных материалов. Все процессы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, полученных там, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов их можно разделить традиционными способами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной), либо в солевой

форме. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению в свободной форме и их соли могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода транспонируются в другие части молекул и, следовательно, химические связи между атомами молекул перестраиваются. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в рамки изобретения.

Термин «стереоизомер» относится к изомерам одинакового строения, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин «энантиомер» относится к одному из пары молекулярных видов, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не накладываются друг на друга. Термин «диастереомер» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными изображениями. Термин «рацемат» или «рацемическая смесь» относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных видов, причем композиция лишена оптической активности.

Символы «R» и «S» представляют конфигурацию заместителей вокруг хирального атома(ов) углерода. Изомерные дескрипторы «R» и «S» используются, как описано в настоящем документе, для обозначения атома конфигурации(й) относительно исходной молекулы и предназначены для использования, как определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

Термин «хиральный» относится к структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным наложение ее на свое зеркальное отражение. Термин «гомохиральный» относится к состоянию энантиомерной чистоты. Термин «оптическая активность» относится к степени, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» или «алкилен» предназначен для обозначения как разветвленных, так и прямоцепочечных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих заданное число атомов углерода. В то время как «алкил» обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, «C₁-C₁₀ алкил» или «C₁₋₁₀ алкил» предназначены для включения алкильных групп C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀. «C₁-C₁₀ алкилен»

или «C₁₋₁₀ алкилен» предназначены для включения алкиленовых групп C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀. Кроме того, например, «C₁-C₆ алкил» или «C₁₋₆ алкил» означает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; и «C₁-C₆ алкилен» или «C₁₋₆ алкилен» означает алкилен, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; и «C₁-C₄ алкил» или «C₁₋₄ алкил» означает алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода; и «C₁-C₄ алкилен» или «C₁₋₄ алкилен» означает алкилен, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещена или замещена по меньшей мере одним водородом, замещаемым другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*напр.*, н-пропил и изопропил), бутил (*напр.*, н-бутил, изобутил, *т*-бутил) и пентил (*напр.*, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин «C₀ алкил» или «C₀ алкилен», он означает прямую связь. Кроме того, термин «алкил» сам по себе или в составе другой группы, такой как алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил и галоалкокси, может быть алкилом, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 10 атомов углерода.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода были заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, присоединенной к родительской молекуле, заменен гетероатомом (*напр.*, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы являются соответственно алкоксигруппой (*напр.*, -OCH₃ и др.), алкиламино (*напр.*, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и др.), или тиоалкильной группой (*напр.*, -SCH₃). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (*напр.*, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы являются соответственно алкиловым эфиром (*напр.*, -CH₂CH₂-O-CH₃ и др.), алкиламиноалкилом (*напр.*, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ и др.) или тиоалкиловым эфиром (*напр.*, -CH₂-S-CH₃). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (*напр.*, O, N или S), то полученные гетероалкильные группы представляют собой соответственно гидроксилалкильную группу (*напр.*, -CH₂CH₂-OH), аминоалкильную группу (*напр.*, -CH₂NH₂) или алкилтиольную группу (*напр.*, -CH₂CH₂-SH). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Гетероалкильная группа C₁-C₆ означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

«Алкенил» или «алкенилен» предназначены для включения углеводородных цепей либо прямой, либо разветвленной конфигурации, имеющих заданное число атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно от одной до двух, двойных связей

углерод-углерод, которые могут иметь место в любой стабильной точке на цепи. Например, «C₂-C₆ алкенил» или «C₂₋₆ алкенил» (или алкенилен) предназначены для включения алкенильных групп C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

«Алкинил» или «алкинилен» предназначены для включения углеводородных цепей либо прямой, либо разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут иметь место в любой стабильной точке на цепи. Например, «C₂-C₆ алкинил» или «C₂₋₆ алкинил» (или алкинилен) предназначены для включения алкинильных групп C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆; таких как этинил, пропилил, бутилил, пентил и гексил.

Используемый в настоящем документе термин «арилалкил» (он же аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или sp³-углеродным атомом, заменяется арильным, гетероарильным, карбоциклическим или гетероциклическим радикалом соответственно. Типичные арилалкильные группы включают, но без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобные. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, *напр.*, алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «бензил», используемый в настоящем документе, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, причем указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃. «Бензил» также может быть представлен формулой «Bn».

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -O-алкильной группе. «C₁-C₆ алкокси» или «C₁₋₆ алкокси» (или алкилокси) предназначены для включения алкокси-групп C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆. Примеры алкокси-групп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (*напр.*, н-пропокси и изопропокси) и *m*-бутокси. Аналогично, «алкилтио» или «тиоалкокси» представляют собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин «алканоил» или «алкилкарбонил», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен алкил-C(O)-. «C₁-C₆ алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкил-C(O)- групп.

Термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к алкилу или амина, связанным с сульфониальной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен -S(O)₂R', в то время как сульфонамид может быть представлен -S(O)₂NR^cR^d. R' представляет собой C₁-C₆ алкил; а R^c и R^d представляют собой такие, как определены ниже для «амино».

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен

$N(R^cR^d)-C(O)-O-$, а R^c и R^d представляют собой такие, как определены ниже для «амино».

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к амина, связанному с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен $N(R^cR^d)-C(O)-$, а R^c и R^d представляют собой такие, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определяется как -NR^{c1}R^{c2}, где R^{c1} и R^{c2} представляют собой независимо H или C₁₋₆ алкил; или альтернативно, R^{c1} и R^{c2}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гало, циано, гидроксила, амина, оксо, C₁₋₆ алкила, алкокси и аминоалкила. Когда R^{c1} или R^{c2} (или они оба) являются C₁₋₆ алкилом, аминогруппа также может быть названа алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, без ограничения, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и тому подобное. В одном варианте выполнения изобретения амино представляет собой -NH₂.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода заменен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен N(R^{c1}R^{c2})-алкилен-. «C₁-C₆» или «C₁₋₆ аминоалкил» (или аминоалкил) предназначен для включения аминоалкильных групп C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆.

Термин «галоген» или «гало», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем предпочтительным является хлор или фтор.

«Галоалкил» предназначен для включения как разветвленных, так и прямоцепочечных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих заданное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими галогенами. «С₁-С₆ галоалкил» или «С₁₋₆ галоалкил» (или галоалкил) предназначены для включения галоалкильных групп С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆. Примеры галоалкила включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают «фторалкил», который предназначен для включения как разветвленных, так и прямоцепочечных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих заданное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими атомами фтора. Термин «полигалоалкил», используемый в настоящем документе, относится к «алкильной» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкил, например CF₃CH₂, CF₃ или CF₃CF₂CH₂.

«Галоалкоксии» или «галоалкилокси» представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, «С₁-С₆ галоалкоксии» или «С₁₋₆ галоалкоксии» предназначены для включения галоалкоксии-групп С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆. Примеры галоалкоксии включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксии и пентафторэтоксии. Аналогичным образом, «галоалкилтио» или «тиогалоалкоксии» представляют собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Термин «полигалоалкилокси», используемый в настоящем документе, относится к группе «алкоксии» или «алкилокси», как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такой как полифторалкоксии, например, CF₃CH₂O, CF₃O или CF₃CF₂CH₂O.

«Гидроксиалкил» предназначен для включения как разветвленных, так и прямоцепочечных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих заданное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими гидроксильными (OH). «С₁-С₆ гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) предназначен для включения гидроксиалкильных групп С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «Циклоалкил C₃-C₈» или «циклоалкил C₃₋₈» предназначен для включения циклоалкильных групп C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ и C₈, включая моноциклические, бициклические и полициклические кольца. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, а также спиро- и мостиковые циклоалкильные группы включены в определение «циклоалкил».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизированным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «C₃-C₇ циклогетероалкил» или «C₃₋₇ циклогетероалкил» предназначен для включения циклогетероалкильных групп C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇. Примеры циклогетероалкильных групп включают, но без ограничения, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридинилметил, пиридинилметил и пиразинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

Используемый в настоящем документе термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический остаток» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклонан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (*напр.*, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин «карбоциклил», подразумевается, что он включает «арил». Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечается, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда

кольцо соединяется мостиком, заместители, приведенные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Кроме того, термин «карбоциклл», включающий «циклоалкил» и «циклоалкенил», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, включая моноциклический, бициклический и трициклический, содержащие в общей сложности от 3 до 20 углеродов, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10 углеродов или от 3 до 6 углеродов, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



любая из этих групп может быть необязательно замещена 1-4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксильный, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любым из алкильных заместителей.

Используемый в настоящем документе термин «бициклический карбоциклл» или «бициклическая карбоциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензо-кольцо, конденсированное со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к ее боковой подвешенной группе на любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая карбоциклическая группа может быть заменена на любой углерод, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в настоящем документе термин «арил», как используется в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические)

ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантранил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в книге Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном варианте выполнения изобретения термин «арил» обозначает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 углеродов в кольцевой части (такие как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C₆ или C₁₀ арил» или «C₆₋₁₀ арил» относятся к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, «арил», «C₆ или C₁₀ арил», «C₆₋₁₀ арил» или «ароматический остаток» могут быть незамещены или замещены 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H и -CO₂CH₃.

Термин «бензил», используемый в настоящем документе, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, причем указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членного полициклического (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклического кольца, которое насыщено или частично ненасыщено и содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и включая любую полициклическую группу, в которой любое из выше определенных гетероциклических колец конденсировано с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (*m.e.* N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещен или незамещен (*напр.*, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой подвешенной группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в настоящем документе, могут быть замещены на углерод или на атом азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть дополнительно кватернизирован.

Предпочтительно, чтобы когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не соседствуют друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле было не более чем 1. Примеры гетероцикла включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Используемый в настоящем документе термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, когда второе кольцо является карбоциклом).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к ее боковой подвешенной группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена на углероде или на атоме азота, если полученное соединение является стабильным. Предпочтительно, чтобы когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не соседствуют друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле было не более чем 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но без ограничения, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов (*m.e.* C, O, N или S) соединяют два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отмечается, что мостик всегда преобразует моноциклическое

кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиком, заместители, приведенные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

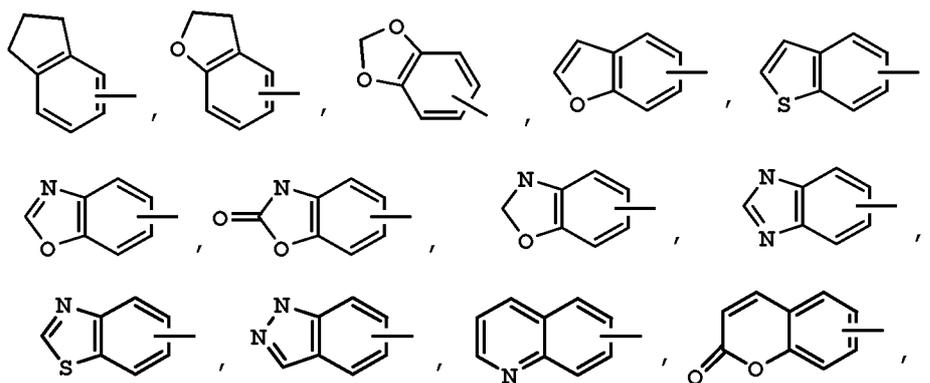
Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой элемент, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (*m.e.* N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (*m.e.* N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

Примеры гетероарила также включают, но без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазолотиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотиридинил, изоксазолил, изоксазолотиридинил, метиленидиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолотиридинил, оксазолидинилпиримидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолотиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хинозолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-

тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолпиридинил, тиенотиазолил, тиеноксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазилил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членных гетероариллов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирозолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадiazинил, тиадиазолил, тиазолил, триазилил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазолпиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолпиридинил, оксазолпиридинил, имидазолпиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероариллов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пирозолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадiazинил, тиадиазолил, тиазолил, триазилил и триазолил. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарил выбирают из бензтиазолила, имидазолпиридинила, пирролопиридинила, хинолинила и индолила.

Если не указано иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом (такие как, арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца), например,



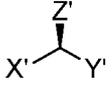
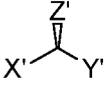
и могут быть необязательно замещены через доступные атомы углерода или азота (в зависимости от применения) с 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, гало, галоалкила, алкила, галоалкила, алкокси, галоалкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкила, алкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила,

гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидрокси, нитро, циано, тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокрбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокрбонила и/или любого из алкильных заместителей, указанных в настоящем документе.

Когда какой-либо из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил используется как часть другой группы, число атомов углерода и кольцевых элементов совпадает с теми, которые определены в терминах сами по себе. Например, алкокси, галоалкокси, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминокрл, галоалкокси, алкоксилалкокси, галоалкиламино, алкоксилалкиламино, галоалкоксилалкиламино, алкилтио и тому подобный, каждый независимо содержит количество атомов углерода такое же, как определено для термина «алкил», такое как от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, и др. Аналогично, циклоалкокси, гетероциклилокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, аралкиламино, ариламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и тому подобный каждый независимо содержит кольцевые члены, которые являются такими же, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероцикл», «арил» и «гетероарил», такие как 3-6-членные, 4-7-членные, 6-10-членные, 5-10-членные, 5-6-членные и др.

В соответствии с договоренностью, используемой в данной области техники, связь в виде жирной линии, такая как , как используется в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой прикрепления фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

В соответствии с договоренностью, используемой в данной области техники, волнообразная или волнистая связь в структурной формуле, такая как , используется для изображения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены X', Y' и Z', и предназначена для представления обоих энантиомеров на одной фигуре. То есть структурная формула с такой волнистой связью обозначает

каждый из энантиомеров в отдельности, таких как  или , а также их рацемическую смесь. Когда волнообразная или волнистая связь присоединяется к

двойной связи (такой как C=C или C=N), она включает *цис*- или *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры или их смесь.

В настоящем документе подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом прикреплен к обозначенному субстрату через различные кольцевые атомы без обозначения конкретной точки прикрепления, то охватываются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Когда заместитель указан без указания атома, в котором такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Специалист в данной области техники признает, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны таким образом, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически полезное соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, обладающие такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, а также цинку и алюминию.

Как указано в настоящем документе, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменяется неводородной группой при условии сохранения нормальных валентностей и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместителем является оксо (*m.e.* =O), то заменяются 2 водорода на атоме. Оксо-заместители отсутствуют на ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (*напр.*, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, то подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь является частью (*m.e.* находится внутри) кольца. Кольцевые двойные связи, как

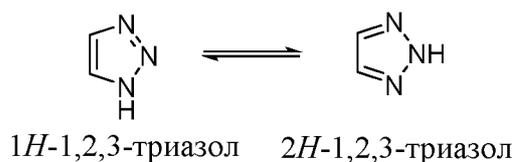
используется в настоящем документе, являются двойными связями, которые образуются между двумя соседними атомами кольца (*напр.*, C=C, C=N или N=N). Термин «замещенный» применительно к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу, гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил соответственно, в котором один или несколько атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый независимо заменен одним или несколькими неводородными заместителями.

В случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (*напр.*, амины), они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (*напр.*, м-ХПБК и/или перекисью водорода) для получения других соединений по этому изобретению. Таким образом, показанные и заявленные атомы азота считаются покрывающими как показанный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле для соединения, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещается 0, 1, 2 или 3 группами R, тогда указанная группа не замещается, когда она замещается 0 группой R, или замещается вплоть до трех группами R, и при каждом появлении R выбирается независимо от определения R.

Также комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяемы путем миграции атома или группы внутри молекулы. Например, специалист в данной области техники легко поймет, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, это раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже если структура изображает только один из них.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм,

которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем настоящего изобретения. Предпочтительны фармацевтически приемлемые соли. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируется путем получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси этих двух веществ; обычно предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в издании *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого настоящим включено посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, хотя бы один основной центр, то они могут образовывать кислотные аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или гидрогалогеновая кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты с числом атомов углерода от 1 до 4, например, уксусная кислота, которые не замещены или замещены, например, галогеном в виде хлороуксусной кислоты, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагимовая, или глутаминовая кислота, или лизин, или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфокислотами, такими как (C₁-C₄) алкильные или арилсульфоновые кислоты, которые не замещены или замещены, например галогеном, например метил- или п-толуолсульфоновая кислота. Соответствующие соли присоединения кислоты также могут быть образованы, имея, при

желании, дополнительно присутствующий основной центр. Соединения по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Подходящими солями с основаниями являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния, или соли с аммиаком или органическим амином, такие как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно, ди или три-низший алкиламин, например, этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметил-пропиламин, или моно, ди или тригидрокси низший алкиламин, например, моно, ди или триэтаноламин. Кроме того, могут образовываться соответствующие внутренние соли. Также включаются соли, которые непригодны для фармацевтического применения, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительные соли соединений Формулы (I), которые содержат основную группу, включают моногидрохлорид, гидрогенсульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений Формулы (I), которые содержат кислотную группу, включают соли натрия, калия и магния и фармацевтически приемлемые органические амины.

Кроме того, соединения Формулы (I) могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* для получения биоактивного агента (*m.e.* соединение формулы I), является пролекарством в рамках объема и характера изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в этой области техники. Примеры таких производных пролекарств смотри:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) и Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, «Design and Application of Prodrugs», *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); и
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)

Соединения по настоящему изобретению содержат карбоксильную группу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, служащие в качестве пролекарств, т.е. «пролекарственные эфиры», путем гидролиза в

организме с получением соединений по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆ алканоилокси C₁₋₆ алкил (*напр.*, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁-C₆ алкоксикарбонилокси-C₁-C₆ алкил (*напр.*, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными методиками, известными в данной области техники. «Пролекарственные сложные эфиры» могут быть образованы путем взаимодействия фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с либо алкиловым или ариловым спиртом, галогенидом, либо сульфонатом с использованием процедур, известных специалистам в данной области техники. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными методиками, известными в данной области техники.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области техники и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA и Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Дейтерий имеет в своем ядре один протон и один нейтрон, и это в два раза больше массы обычного водорода. Дейтерий может быть представлен такими символами, как «²H» или «D». Термин «дейтерированный» в настоящем документе сам по себе или используемый для модификации соединения или группы относится к замене одного или нескольких атомов водорода, которые присоединены к углероду(ам), на атом дейтерия. Изотопы углерода включают ¹³C и ¹⁴C.

Изотопно-меченые соединения по изобретению обычно могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью процессов, аналогичных описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого

реагента, используемого иным образом. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, *напр.*, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами, или для визуализации соединений по данному изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» означают соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдерживать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и превращение в эффективный терапевтический агент. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-гало, S(O)₂H или S(O)H группы.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по этому изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, будь то органические или неорганические. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват будет способен к выделению, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» включает как фазу раствора, так и изолируемые сольваты. Типичные сольваты включают, но без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации широко известны в данной области техники.

АББРЕВИАТУРЫ

Сокращения, используемые в настоящем документе, определяются следующим образом: «1 x» - один раз, «2 x» - два раза, «3 x» - три раза, «°C» - градус Цельсия, «экв.» - эквивалент или эквиваленты, «г» - грамм или граммы, «мг» - миллиграмм или миллиграммы, «л» - литр или литры, «мл» - миллилитр или миллилитры, «мкл» - микролитр или микролитры, «н.» - нормальный, «М» - молярный, «ммоль» - миллимоль или миллимоль, «мин» - минута или минуты, «ч» - час или часы, «кт» - комнатная температура, «RT» - время удерживания, «RBF» - круглодонная колба, «атм» - атмосфера, «psi» - фунт на квадратный дюйм, «конц.» - концентрат, «RCM» - кольцевое замыкание метатезиса, «насыщ.» или «насыщ.» - насыщенный, «SFC» - сверхкритическая жидкостная хроматография, «ММ» - молекулярная масса, «тп» - температура плавления, «эи» - энантиомерный избыток, «MS» или «Mass Spec» - масс-

спектрометрия, «ESI» - электроспрейная ионизационная масс-спектрометрия, «HR» - высокое разрешение, «HRMS» - масс-спектрометрия высокого разрешения, «LCMS» - жидкостная хроматомасс-спектрометрия, «HPLC» - жидкостная хроматография высокого давления, «RP HPLC» - ВЭЖХ с обратной фазой, «TLC» или «tlc» - тонкослойная хроматография, «ЯМР» - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, «nOe» - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» - протон, «δ» - дельта, «s» - синглет, «d» - дублет, «t» - триплет, «q» - квартет, «m» - мультиплет, «br» - широкий спектр, «Гц» - герц, а также «α», «β», «γ», «R», «S», «E» и «Z» - стереохимические обозначения, знакомые любому специалисту в данной области техники.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Вос или ВОС	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Вос ₂ О	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
АсОН или НОАс	уксусная кислота
AlCl ₃	трихлорид алюминия
AIBN	Азобис-изобутиронитрил
BBr ₃	трибромид бора
BCl ₃	трихлорид бора
ВЕМР	<i>2-трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3- диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
реагент ВОР	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
Реагент Бургесса	1-метокси-N- триэтиламмониосульфонилметанимидат
CBz	карбобензилокси
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или АСN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтеро-хлороформ

CHCl ₃	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди(II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DEA	диэтиламин
Десс-Мартин	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA	диизопропилэтиламин
или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
кДНК	комплементарная ДНК
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> '-этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> '-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия(I) трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	стекломикроволоконный фильтр
Grubbs II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилден)дихлор(фенилметилден)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота

HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-	
тетраметилурония гексафторфосфат		
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоная	
кислота		
Hex	гексан	
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол	
H ₂ O ₂	перекись водорода	
IBX	2-йодоксибензойная кислота	
H ₂ SO ₄	серная кислота	
Реактив Джонса	CrO ₃ в водной H ₂ SO ₄ , 2 М раствор	
K ₂ CO ₃	карбонат калия	
K ₂ HPO ₄	двухосновный фосфат калия (гидрофосфат калия)	
KOAc	ацетат калия	
K ₃ PO ₄	трехосновный фосфат калия	
LAN	гидрид алюминия-лития	
LG	уходящая группа	
LiOH	гидроксид лития	
MeOH	метанол	
MgSO ₄	сульфат магния	
MsOH или MSA	метилсульфоная	кислота/метансульфоная
кислота		
NaCl	хлорид натрия	
NaN	гидрид натрия	
NaHCO ₃	бикарбонат натрия	
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия	
NaOH	гидроксид натрия	
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия	
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия	
NBS	N-бромсукцинимид	
NCS	N-хлорсукцинимид	
NH ₃	аммиак	
NH ₄ Cl	хлорид аммония	
NH ₄ OH	гидроксид аммония	
NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻	формиат аммония	
NMM	N-метилморфолин	

OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)	
Ph ₃ PCl ₂	дихлорид трифенилфосфина
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
PPTS	пиридиния п-толуолсульфонат
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	Полистирол
КТ или кт	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметсиллил)этоксиметилхлорид
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова(II)
TBAF	фторид тра- <i>n</i> -бутиламмония
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран
TMSCHN ₂	Триметилсилилдиазометан
TMSCH ₂ N ₃	триметилсилилметилазид
TЗР	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	п-толуолсульфоновая кислота

IV. БИОЛОГИЯ

Лизофосфолипиды представляют собой биологически активные липидные медиаторы мембранного происхождения. Лизофосфолипиды включают, но без ограничения, лизофосфатидиновую кислоту (1-ацил-2-гидрокси-*sn*-глицеро-3-фосфат; LPA), сфингозин 1-фосфат (S1P), лизофосфатидилхолин (LPC) и сфингозилфосфорилхолин (SPC).

Лизофосфолипиды влияют на основные клеточные функции, которые включают клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, миграцию, адгезию, инвазию

и морфогенез. Эти функции влияют на многие биологические процессы, включая нейрогенез, ангиогенез, заживление ран, иммунитет и канцерогенез.

LPA действует через наборы специфических рецепторов, связанных с белком G (GPCR), аутокринным и паракринным образом. Связывание LPA с ее родственными GPCR (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) активирует внутриклеточные сигнальные пути для получения различных биологических реакций.

Лизофосфолипиды, такие как LPA, являются количественно незначительными липидными видами по сравнению с их основными фосфолипидными аналогами (*напр.*, фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином и сфингомиелином). LPA играет роль биологической эффекторной молекулы и обладает широким спектром физиологических действий, таких как, но без ограничения, воздействие на кровяное давление, активацию тромбоцитов и сокращение гладкой мускулатуры, а также различные клеточные эффекты, которые включают рост клеток, округление клеток, ретракцию нейритов и образование актиновых стрессорных волокон и миграцию клеток. Эффекты LPA преимущественно опосредованы рецепторами.

Активация рецепторов LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) с помощью LPA опосредует целый ряд нисходящих сигнальных каскадов. К ним относятся, но без ограничения, активация митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), ингибирование/активация аденилилциклазы (AC), активация фосфолипазы C (PLC)/мобилизация Ca²⁺, высвобождение арахидоновой кислоты, активация Akt/PKB и активация малых ГТФазы, Rho, ROCK, Rac и Ras. Другие пути, на которые влияет активация рецептора LPA, включают, но без ограничения, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), цикл деления клеток 42/GTP-связывающий белок (Cdc42), протоонкоген серин/треонин-протеинкиназа Raf (c-RAF), протоонкоген тирозин-протеинкиназа Src (c-src), внеклеточная сигнально-регулируемая киназа (ERK), киназа фокальной адгезии (ФАК), фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), гликоген синтаза киназа 3b (GSK3b), c-jun аминокс-терминальная киназа (JNK), MEK, миозиновая легкая цепь II (MLC II), ядерный фактор kB (NF-kB), активация рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), протеинкиназа A (PKA), протеинкиназа C (PKC), связанный с gas субстрат 1 ботулинического токсина C3 (RAC1). Фактический путь и реализованная конечная точка зависят от ряда переменных, которые включают использование рецептора, тип клетки, уровень экспрессии рецептора или сигнального белка и концентрацию LPA. Почти все клетки, ткани и органы млекопитающих совместно экспрессируют несколько подтипов рецепторов LPA, что

указывает на то, что рецепторы LPA сигнализируют кооперативным образом. LPA₁, LPA₂ и LPA₃ имеют высокое сходство аминокислотных последовательностей.

LPA вырабатывается из активированных тромбоцитов, активированных адипоцитов, нейрональных клеток и других типов клеток. Сывороточный LPA вырабатывается несколькими ферментативными путями, вовлекающими моноацилглицеролкиназу, фосфолипазу A₁, секреторную фосфолипазу A₂ и лизофосфолипазу D (lysoPLD), включая аутотаксин. В разложении LPA участвуют несколько ферментов: лизофосфолипаза, липидфосфатфосфатаза и LPA ацилтрансфераза, такая как эндофилин. Концентрация LPA в сыворотке крови человека оценивается в 1-5 мкм. Сывороточный LPA связывается с альбумином, липопротеинами низкой плотности или другими белками, которые, возможно, защищают LPA от быстрой деградации. В природе встречаются молекулярные формы LPA с различной длиной ацильной цепи и насыщенностью, включая 1-пальмитоил (16:0), 1-пальмитолеоил (16:1), 1-стеароил (18:0), 1-олеоил (18:1), 1-линолеоил (18:2) и 1-арахидонил (20:4) LPA. Количественно минорная алкиловая LPA обладает биологической активностью, сходной с ацильной LPA, и различные виды LPA активируют подтипы рецепторов LPA с различной эффективностью.

РЕЦЕПТОРЫ LPA

LPA₁ (ранее называвшийся VZG-1/EDG-2/mrec1.3) соединяется с тремя типами G-белков: G_{i/o}, G_q и G_{12/13}. Через активацию этих G-белков LPA индуцирует целый ряд клеточных реакций через LPA₁, включая, но без ограничения: клеточную пролиферацию, активацию элемента сывороточного ответа (SRE), активацию митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), ингибирование аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC), мобилизацию Ca²⁺, активацию Akt и активацию Rho.

Широкая экспрессия LPA₁ наблюдается у взрослых мышей с явным присутствием в яичках, головном мозге, сердце, легких, тонком кишечнике, желудке, селезенке, тимусе и скелетных мышцах. Подобным образом, человеческие ткани также экспрессируют LPA₁; он присутствует в головном мозге, сердце, легких, плаценте, толстой кишке, тонком кишечнике, простате, яичках, яичниках, поджелудочной железе, селезенке, почках, скелетных мышцах и тимусе.

LPA₂ (EDG-4) также соединяется с тремя типами G-белков, G_{i/o}, G_q и G_{12/13}, чтобы опосредовать индуцированную LPA клеточную сигнализацию. Экспрессия LPA₂ наблюдается в яичке, почках, легких, тимусе, селезенке и желудке взрослых мышей, а также в человеческом яичке, поджелудочной железе, простате, тимусе, селезенке и

лейкоцитах периферической крови. Экспрессия LPA₂ повышается в различных линиях раковых клеток, и было обнаружено несколько транскрипционных вариантов LPA₂ человека с мутациями в 3'-нетранслированной области. Целенаправленная делеция LPA₂ у мышей не выявила каких-либо явных фенотипических аномалий, но продемонстрировала значительную потерю нормальной сигнализации LPA (напр., активация PLC, мобилизация Ca²⁺ и образование стрессовых волокон) в первичных культурах эмбриональных фибробластов мыши (MEF). Создание двойных нуль мышей *lpa1(-/-) lpa2 (-/-)* показало, что многие индуцированные LPA реакции, которые включают пролиферацию клеток, ингибирование AC, активацию PLC, мобилизацию Ca²⁺, активацию JNK и Akt, а также образование стрессовых волокон, отсутствуют или сильно снижены в двойных нуль MEF. Все эти реакции, за исключением ингибирования AC (ингибирование AC почти ликвидировано в LPA₁ (-/-) MEF), лишь частично затронуты либо LPA₁ (-/-), либо LPA₂ (-/-) MEF. LPA₂ способствует нормальным опосредованным LPA сигнальным реакциям по меньшей мере в некоторых типах клеток (Choi et al, *Biochemica et Biophysica Acta* 2008, 1781, p531-539).

LPA₃ (EDG-7) отличается от LPA₁ и LPA₂ своей способностью связываться с G_{i/o} и G_q, но не с G_{12/13}, и гораздо менее чувствителен к видам LPA с насыщенными ацильными цепями. LPA₃ может опосредовать плеiotропную индуцированную LPA сигнализацию, которая включает активацию PLC, мобилизацию Ca²⁺, ингибирование/активацию AC и активацию MAPK. Сверхэкспрессия LPA₃ в клетках нейробластомы приводит к удлинению нейритов, тогда как экспрессия LPA₁ или LPA₂ приводит к ретракции нейритов и округлению клеток при стимуляции LPA. Экспрессия LPA₃ наблюдается в яичках взрослых мышей, почках, легких, тонком кишечнике, сердце, тимусе и головном мозге. У человека он находится в сердце, поджелудочной железе, простате, яичках, легких, яичниках и головном мозге (лобная кора, гиппокамп и миндалина).

LPA₄ (p2y9/GPR23) имеет дивергентную последовательность по сравнению с LPA₁, LPA₂ и LPA₃ с более близким сходством с рецептором фактора активации тромбоцитов (PAF). LPA₄ опосредует индуцированную LPA мобилизацию Ca²⁺ и накопление cAMP, а также функциональную связь с G-белком G_s для активации AC, а также связь с другими G-белками. Ген LPA₄ экспрессируется в яичниках, поджелудочной железе, тимусе, почках и скелетных мышцах.

LPA₅ (GPR92) является членом пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA₄. LPA₅ экспрессируется в человеческом сердце, плаценте, селезенке,

головном мозге, легких и кишечнике. LPA₅ также демонстрирует очень высокую экспрессию в CD8⁺ лимфоцитарном компартменте желудочно-кишечного тракта.

LPA₆ (p2y₅) является членом пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA₄. LPA₆ представляет собой рецептор LPA, связанный с G12/13-Rho сигнальными путями и экспрессируется во внутренней корневой оболочке человеческих волосяных фолликулов.

Иллюстративная Биологическая Активность

Заживление Ран

Нормальное заживление раны происходит в результате высоко скоординированной последовательности событий, в которой клеточные, растворимые факторы и компоненты матрицы действуют согласованно, чтобы восстановить повреждение. Реакция заживления может быть описана как происходящая в четырех широких, пересекающихся фазах - гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Многие факторы роста и цитокины высвобождаются в месте раны, чтобы инициировать и закрепить процессы заживления ран.

При ранении поврежденные кровеносные сосуды активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты играют ключевые роли в последующих процессах репарации, высвобождая биологически активные медиаторы для индуцирования клеточной пролиферации, миграции клеток, свертывания крови и ангиогенеза. LPA является одним из таких медиаторов, который высвобождается из активированных тромбоцитов; это индуцирует агрегацию тромбоцитов наряду с митогенными/миграционными эффектами на окружающие клетки, такие как эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты и кератиноциты.

Местное применение LPA к кожным ранам у мышей способствует репаративным процессам (закрытию раны и увеличению толщины неэпителия) за счет увеличения пролиферации/миграции клеток, не влияя на вторичное воспаление.

Активация дермальных фибробластов факторами роста и цитокинами приводит к их последующей миграции с краев раны во временный матрикс, образованный фибриновым сгустком, после чего фибробласты пролиферируют и начинают восстанавливать дерму, выделяя и организуя характерный дермальный внеклеточный матрикс (ECM). Увеличение количества фибробластов в ране и непрерывное осаждение ECM усиливают жесткость матрицы за счет приложения небольших сил трения к новообразованной грануляционной ткани. Увеличение механического стресса в сочетании с трансформирующим фактором роста β (TGF β) индуцирует экспрессию α -

гладкомышечного актина (α -SMA) и последующую трансформацию фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты облегчают ремоделирование грануляционной ткани за счет сокращения миофибробластов и производства компонентов ЕСМ.

LPA регулирует многие важные функции фибробластов в процессе заживления ран, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сокращение. Пролiferация фибробластов необходима для заживления ран, чтобы заполнить открытую рану. Напротив, фиброз характеризуется интенсивной пролиферацией и накоплением миофибробластов, которые активно синтезируют ЕСМ и провоспалительные цитокины. LPA может либо увеличивать, либо подавлять пролиферацию важных для заживления ран типов клеток, таких как эпителиальные и эндотелиальные клетки (EC), макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Роль для LPA₁ при индуцированной LPA пролиферации была установлена при наблюдении того, что стимулированная LPA пролиферация фибробластов, выделенных из рецепторов LPA₁ нуль мышей, была ослаблена (Mills et al, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 582-591). LPA индуцирует изменения цитоскелета, которые являются неотъемлемой частью адгезии, миграции, дифференцировки и сокращения фибробластов.

Фиброз

Повреждение тканей инициирует сложную серию ранозаживляющих реакций хозяина; в случае успеха эти реакции восстанавливают нормальную структуру и функцию тканей. Если нет, то эти реакции могут привести к фиброзу тканей и потере функции.

Для большинства органов и тканей развитие фиброза связано со множеством событий и факторов. Молекулы, участвующие в развитии фиброза, включают белки или пептиды (профибротические цитокины, хемокины, металлопротеиназы и др.) и фосфолипиды. Фосфолипиды, участвующие в развитии фиброза, включают активирующий тромбоциты фактор (PAF), фосфатидилхолин, сфингозин-1 фосфат (S1P) и лизофосфатидную кислоту (LPA).

Ряд мышечных дистрофий характеризуется прогрессирующей слабостью и истощением мускулатуры, а также обширным фиброзом. Показано, что обработка с помощью LPA культивируемых миобластов индуцирует значительную экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF). CTGF впоследствии индуцирует экспрессию коллагена, фибронектина и интегрина и индуцирует дедифференцировку этих миобластов. Лечение различных типов клеток с помощью LPA индуцирует воспроизводимую и высокоуровневую индукцию CTGF (J.P. Pradere, *et al.*, LPA₁ receptor

activation promotes renal interstitial fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, *et al.*, *Int J Med Microbiol*; 298(3-4):231-43, 2008). CTGF является профибротическим цитокином, сигнализирующим вниз и параллельно с TGFβ.

Было обнаружено, что экспрессия CTGF клетками эпителия десны, которые участвуют в развитии фиброматоза десны, усугубляется лечением с помощью LPA (A. Kantarci, *et al.*, *J. Pathol.* 210 (2006) 59-66).

LPA ассоциируется с прогрессированием фиброза печени. *In vitro* LPA индуцирует пролиферацию звездчатых клеток и гепатоцитов. Эти активированные клетки являются основным типом клеток, ответственным за накопление ЕСМ в печени. Кроме того, уровень LPA в плазме крови повышается при индуцированном CCl₄ фиброзе печени у грызунов или при индуцированном вирусом гепатита С фиброзе печени у людей (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.* 81 (2007) 1009-1015; N. Watanabe, *et al.*, *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2007) 616-623).

Сообщалось об увеличении концентрации фосфолипидов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у кроликов и грызунов, которым вводили блеомицин (K. Kuroda, *et al.*, Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis, *Inhal. Toxicol.* 18 (2006) 389-393; K. Yasuda, *et al.*, *Lung* 172 (1994) 91-102).

LPA ассоциируется с заболеваниями сердца и микрокардиальным ремоделированием. Уровень LPA в сыворотке крови повышается после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов и LPA стимулирует пролиферацию фибробластов сердца крыс и выработку коллагена (Chen *et al.* *FEBS Lett.* 2006 Aug 21;580(19):4737-45).

Легочный Фиброз

В легких аберрантные реакции заживления ран на повреждение вносят свой вклад в патогенез фиброзных заболеваний легких. Фиброзные заболевания легких, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF), ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью.

LPA является важным медиатором рекрутирования фибробластов при легочном фиброзе. LPA и LPA₁ играют ключевую патогенетическую роль в легочном фиброзе. Хемоаттрактантная активность фибробластов играет важную роль в работе легких у больных легочным фиброзом. Профибротические эффекты стимуляции рецептора LPA₁ объясняются опосредованным рецептором LPA₁ пропотеванием жидкости через сосуды и усилением рекрутирования фибробластов, что является обоими профибротическими событиями. Путь LPA-LPA₁ играет важную роль в опосредовании миграции

фибробластов и пропотевания жидкости через сосуды при IPF. Конечным результатом является aberrантный процесс заживления, который характеризует это фиброзное состояние.

Рецептор LPA₁ представляет собой рецептор LPA, наиболее сильно экспрессированный на фибробластах, полученных от пациентов с IPF. Кроме того, BAL, полученный от пациентов с IPF, индуцировал хемотаксис фетальных фибробластов легких человека, который был заблокирован двойным антагонистом рецепторов LPA₁-LPA₃ Ki16425. В экспериментальной модели повреждения легких, индуцированной блеомицином, было показано, что уровни LPA в образцах бронхоальвеолярного лаважа были высокими по сравнению с неэкспонированным контролем. Нокаутные по LPA₁ мыши защищены от фиброза после применения блеомицина с уменьшенным накоплением фибробластов и пропотеванием жидкости через сосуды. У людей с IPF наблюдался высокий уровень LPA в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению со здоровыми контрольными группами. Повышенная хемотаксическая активность фибробластов в этих образцах была ингибирована Ki16425, что указывает на то, что миграция фибробластов опосредуется посредством пути рецептора(ов) LPA-LPA (Tager *et al. Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

Путь LPA-LPA₁ имеет решающее значение в рекрутинге фибробластов и пропотевании жидкости через сосуды при легочном фиброзе.

Активация латентного TGF- β интегрином $\alpha v \beta 6$ играет решающую роль в развитии повреждения легких и фиброза (Munger *et al. Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA индуцирует опосредованную $\alpha v \beta 6$ активацию TGF- β на эпителиальных клетках легких человека (Xu *et al. Am. J. Pathology*, 2009, 174, 1264-1279). Индуцированная LPA опосредованная $v \beta$ активация TGF опосредуется рецептором LPA₂. Экспрессия рецептора LPA₂ повышена в эпителиальных клетках и мезенхимальных клетках в зонах фиброза легких у пациентов с IPF по сравнению с нормальной тканью легких человека. Путь LPA-LPA₂ способствует активации пути TGF при легочном фиброзе. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, ингибирующие LPA₂, демонстрируют эффективность в лечении фиброза легких. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, ингибирующие как LPA₁, так и LPA₂, демонстрируют улучшенную эффективность в лечении фиброза легких по сравнению с соединениями, ингибирующими только LPA₁ или LPA₂.

Почечный Фиброз

LPA и LPA₁ участвуют в этиологии фиброза почек. LPA оказывает влияние как на пролиферацию, так и на сокращение клубочковых мезангиальных клеток и, таким образом, участвует в пролиферативном гломерулонефрите (C.N. Inoue, *et al.*, *Clin. Sci. (Colch.)* **1999**, *96*, 431-436). На животной модели фиброза почек [односторонняя обструкция мочеточника (UUO)] было обнаружено, что почечные рецепторы LPA экспрессируются в базальных условиях с порядком экспрессии LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄. Эта модель ускоренным образом имитирует развитие почечного фиброза, включая воспаление почек, активацию фибробластов и накопление внеклеточного матрикса в тубулоинтерстиции. UUO значительно индуцировало экспрессию рецептора LPA₁. Параллельно этому происходило увеличение продукции LPA почками (в 3,3 раза) в кондиционированной среде из почечных эксплантов. Контралатеральные почки не демонстрировали существенных изменений в высвобождении LPA и экспрессии рецепторов LPA. Это показывает, что предпосылка для действия LPA при фиброзе соблюдена: выработка лиганда (LPA) и индукция одного из его рецепторов (рецептора LPA₁) (J.P. Pradere *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2008**, *1781*, 582-587).

У мышей, у которых был выбит рецептор LPA₁ (LPA₁ (-/-)), развитие почечного фиброза было значительно ослаблено. Мыши UUO, получавшие антагонист рецептора LPA Ki16425, очень напоминали профиль мышей LPA₁ (-/-).

LPA может участвовать во внутрибрюшинном накоплении моноцитов/макрофагов и LPA может индуцировать экспрессию профибротического цитокина CTGF в первичных культурах фибробластов человека (J.S. Koh, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **1998**, *102*, 716-727).

Лечение LPA мышинной эпителиальной почечной клеточной линии, MCT, индуцировало быстрое увеличение экспрессии профибротического цитокина CTGF. CTGF играет решающую роль в индуцированном UUO тубулоинтерстициальном фиброзе (TIF) и участвует в профибротической активности TGFβ. Это индуцирование была почти полностью подавлено при совместном лечении антагонистом рецептора LPA Ki16425. В одном аспекте профибротическая активность LPA в почках является результатом прямого действия LPA на клетки почек, включающего индукцию CTGF.

Печеночный Фиброз

LPA вовлечена в заболевания печени и фиброз. Уровень LPA в плазме крови и сывороточный аутоаксин (фермент, ответственный за выработку LPA) повышены у больных гепатитом и на животных моделях повреждения печени в корреляции с

повышенным фиброзом. LPA также регулирует функцию клеток печени. Рецепторы LPA₁ и LPA₂ экспрессируются мышечными звездчатыми клетками печени и LPA стимулирует миграцию печеночных миофибробластов.

Глазной Фиброз

LPA участвует в заживлении ран в глазу. Рецепторы LPA₁ и LPA₃ обнаруживаются в нормальных клетках эпителия роговицы, кератоцитах и эндотелиальных клетках кролика, а экспрессия LPA₁ и LPA₃ повышается в клетках эпителия роговицы после травмы.

LPA и его гомологи присутствуют в водянистой влаге и жидкости слезной железы глаза кролика, и эти уровни увеличиваются в модели повреждения роговицы кролика.

LPA индуцирует образование волокон актинового стресса в эндотелиальных и эпителиальных клетках роговицы кролика и способствует сокращению фибробластов роговицы. LPA также стимулирует пролиферацию клеток пигментированного эпителия сетчатки человека.

Сердечный Фиброз

LPA вовлечен в инфаркт миокарда и сердечный фиброз. Уровень LPA в сыворотке крови повышается у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (МИ) и LPA стимулирует пролиферацию и выработку коллагена (фиброз) фибробластами сердца крыс. Как рецепторы LPA₁, так и LPA₃ высоко экспрессируются в сердечной ткани человека.

Лечение Фиброза

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения или предотвращения фиброза у млекопитающего. В другом аспекте соединение Формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения фиброза органа или ткани у млекопитающего. В одном аспекте изобретение относится к способу предотвращения состояния фиброза у млекопитающего, включающему введение млекопитающему, подверженному риску развития одного или нескольких состояний фиброза, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом аспекте млекопитающее подвергалось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани. В одном аспекте

млекопитающее подвергалось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск развития фиброза легких, печени или почек. В одном аспекте млекопитающее имеет генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани. В одном аспекте млекопитающему вводят соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для предотвращения или минимизации образования рубцов после травмы. В одном аспекте травма включает хирургическое вмешательство.

Термины «фиброз» или «фиброзное расстройство», используемые в настоящем документе, относятся к состояниям, которые связаны с аномальным накоплением клеток, и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным набором фибробластов и включают, но без ограничения, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, брюшина, кожа, роговица, сетчатка, опорно-двигательный аппарат и пищеварительный тракт.

Типичные заболевания, расстройства или состояния, в которые вовлечен фиброз, включают, но без ограничения: Заболевания легких, связанные с фиброзом, *напр.*, идиопатический легочный фиброз, легочный фиброз, вторичный для системных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, склеродермию, системную красную волчанку, криптогенный фиброзирующий альвеолит, индуцированный радиацией фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), склеродермию, хроническую астму, силикоз, индуцированный асбестозом легочный или плевральный фиброз, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включая вызванный бактериальной пневмонией, вызванный травмой, вызванный вирусной пневмонией, вызванный вентиляцией, вызванный не-легочным сепсисом, вызванный аспирацией); Хронические нефропатии, связанные с повреждением/фиброзом (фиброзом почек), *напр.*, гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, диабет, гломерулярный нефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гипертензия, аллотрансплантат и Альпорт; Фиброз кишечника, *напр.*, склеродермия и радиационно-индуцированный фиброз кишечника; Фиброз печени, *напр.*, цирроз печени, индуцированный алкоголем фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), травма желчных протоков, первичный билиарный цирроз, индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (*напр.*, хронической инфекцией HCV) и аутоиммунный гепатит; Фиброз головы и шеи, *напр.*, радиационно-индуцированный; Рубцы роговицы, *напр.*, LASIK (in situ лазерный кератомилез), пересадка роговицы, и трабекулэктомия; Гипертрофические рубцы и

келоиды, *напр.*, вызванные ожогом или хирургическим вмешательством; и другие фиброзные заболевания, *напр.*, саркоидоз, склеродермия, травма/фиброз спинного мозга, миелофиброз, сосудистый рестеноз, атеросклероз, артериосклероз, гранулематоз Вегенера, смешанное заболевание соединительной ткани и болезнь Пейрони.

В одном аспекте млекопитающее, страдающее одним из следующих не ограничивающих типичных заболеваний, расстройств или состояний, будет получать пользу от терапии соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом: атеросклероз, тромбоз, болезнь сердца, васкулит, образование рубцовой ткани, рестеноз, флебит, COPD (хроническая обструктивная болезнь легких), легочная гипертензия, легочный фиброз, воспаление легких, фиброз кишечника, фиброз мочевого пузыря и цистит, фиброз носовых ходов, синусит, воспаление, опосредованное нейтрофилами, и фиброз, опосредованный фибробластами.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят млекопитающему с фиброзом органа или ткани или с предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани с одним или несколькими другими агентами, которые применяются для лечения фиброза. В одном аспекте один или несколько агентов включают кортикостероиды. В одном аспекте один или несколько агентов включают иммунодепрессанты. В одном аспекте один или несколько агентов включают антагонисты В-клеток. В одном аспекте один или несколько агентов включают утероглобин.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения дерматологических расстройств у млекопитающего. Термин «дерматологическое расстройство», используемый в настоящем документе, относится к кожному расстройству. Такие дерматологические расстройства включают, но без ограничения, пролиферативные или воспалительные расстройства кожи, такие как атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагенозы, псориаз, склеродермия, псориатические поражения, дерматит, контактный дерматит, экзема, крапивница, розацеа, заживление ран, рубцы, гипертрофические рубцы, келоиды, Болезнь Кавасаки, розацеа, Синдром Шегрена-Ларссо, крапивница. В одном аспекте для лечения системного склероза применяется соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Боль

Поскольку LPA высвобождается после повреждения тканей, LPA₁ играет важную роль в инициации нейропатической боли. LPA₁, в отличие от LPA₂ или LPA₃,

экспрессируется как в дорсальном корневом ганглии (DRG), так и в дорсальных корневых нейронах. При использовании антисмыслового олигодезоксинуклеотида (AS-ODN) для LPA₁ и LPA₁-нуль мышей было обнаружено, что индуцированная LPA механическая аллодиния и гипералгезия опосредуются LPA₁-зависимым образом. LPA₁ и последующая активация Rho-ROCK играют определенную роль в инициации нейропатической болевой сигнализации. Предварительное лечение экзоферментом *Clostridium botulinum* C3 (BoTХС3, ингибитор Rho) или Y-27632 (ингибитор ROCK) полностью устраняло аллодинию и гипералгезию у мышей с повреждением нервов. LPA также индуцировал демиелинизацию заднего корешка, которая предотвращалась с помощью BoTХС3. Демиелинизация заднего корешка при повреждении не наблюдалась у LPA₁-нуль мышей или мышей, которым инъцировали AS-ODN дикого типа. Сигнализация LPA, по-видимому, индуцирует важные нейропатические маркеры боли, такие как протеинкиназа C γ (PKC γ) и субъединица $\alpha 2\delta 1$ потенциалзависимого кальциевого канала (Ca $\alpha 2\delta 1$) в зависимом от LPA₁ и Rho образе (M. Inoue, *et al.*, Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.* 10 (2004) 712-718).

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения боли у млекопитающего. В одном аспекте боль представляет собой острую боль или хроническую боль. В другом аспекте боль представляет собой нейропатическую боль.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют при лечении фибромиалгии. В одном аспекте фибромиалгия проистекает из образования волокнистой рубцовой ткани в сократительных (произвольных) мышцах. Фиброз связывает ткани и подавляет кровотоков, что приводит к боли.

Рак

Сигнализация лизофосфолипидных рецепторов играет роль в этиологии рака. Лизофосфатидиновая кислота (LPA) и ее рецепторы, связанные с G-белком (GPCR) LPA₁, LPA₂ и/или LPA₃ играют роль в развитии нескольких типов рака. Инициация, прогрессирование и метастазирование рака включают несколько параллельных и последовательных процессов, включая пролиферацию и рост клеток, выживание и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение чужеродных клеток в определенные клеточные слои и/или органы и стимулирование ангиогенеза. Контроль каждого из этих процессов сигнализацией LPA в физиологических и патофизиологических условиях

подчеркивает потенциальную терапевтическую полезность модуляции сигнальных путей LPA для лечения рака, особенно на уровне рецепторов LPA или ATX/lysoPLD. Аутоаксин (АТХ) представляет собой прометаастатический фермент, первоначально выделенный из кондиционированной среды клеток меланомы человека, который стимулирует множество биологических действий, включая ангиогенез и промотирование роста клеток, миграцию, выживание и дифференцировку за счет производства LPA (*Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3352-62).

LPA сигнализирует через свои собственные GPCR, что приводит к активации нескольких нисходящих эффекторных путей. Такие нисходящие эффекторные пути играют роль в развитии рака. LPA и ее GPCR связаны с раком через основные онкогенные сигнальные пути.

LPA способствует развитию опухолевого процесса за счет повышения подвижности и инвазивности клеток. LPA была вовлечена в инициацию или прогрессирование рака яичников. LPA присутствует в значительных концентрациях (2-80 мкМ) в асцитной жидкости пациентов с раком яичников. Раковые клетки яичников конститутивно продуцируют повышенное количество LPA по сравнению с нормальными поверхностными эпителиальными клетками яичников, предшественниками рака яичникового эпителия. Повышенные уровни LPA также обнаруживаются в плазме крови пациентов с ранними стадиями рака яичников по сравнению с контролями. Рецепторы LPA (LPA₂ и LPA₃) также чрезмерно экспрессируются в раковых клетках яичников по сравнению с нормальными поверхностными эпителиальными клетками яичников. LPA стимулирует экспрессию Cox-2 через транскрипционную активацию и посттранскрипционное усиление мРНК Cox-2 в клетках рака яичников. Простагландины, продуцируемые Cox-2, были вовлечены в ряд видов рака человека, и фармакологическое ингибирование активности Cox-2 снижает развитие рака толстой кишки и уменьшает размер и количество аденом у пациентов с семейным аденоматозным полипозом. LPA также вовлекалась в инициацию или прогрессирование рака предстательной железы, рака молочной железы, меланомы, рака головы и шеи, рака кишечника (колоректального рака), рака щитовидной железы и других видов рака (*Gardell et al, Trends in Molecular Medicine*, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; *Ishii et al, Annu. Rev. Biochem*, 73, 321-354, 2004; *Mills et al., Nat. Rev. Cancer*, 3, 582-591, 2003; *Murph et al., Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 547-557, 2008).

Клеточные реакции на LPA опосредуются через рецепторы лизофосфатидной кислоты. Например, рецепторы LPA опосредуют как миграцию, так и инвазию рака клеточных линий поджелудочной железы: антагонист LPA₁, и LPA₃ (Ki16425), а также

LPA₁-специфическая miРНК эффективно блокирует миграцию *in vitro* в ответ на LPA и перитонеальную жидкость (асцит) от пациентов с раком поджелудочной железы; кроме того, Ki16425 блокировал LPA-индуцированную и асцит-индуцированную инвазивную активность в клеточной линии высоко перитонеального метастатического рака поджелудочной железы (Yamada *et al*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Клеточные линии колоректальной карциномы демонстрируют значительную экспрессию мРНК LPA₁ и отвечают на LPA миграцией клеток и продуцированием ангиогенных факторов. Избыточная экспрессия рецепторов LPA играет определенную роль в патогенезе рака щитовидной железы. LPA₃ был первоначально клонирован из клеток рака предстательной железы, что согласуется со способностью LPA индуцировать аутокринную пролиферацию клеток рака предстательной железы.

LPA играет стимулирующую роль в прогрессировании рака при многих видах рака. LPA вырабатывается из клеточных линий рака предстательной железы и индуцирует их пролиферацию. LPA индуцирует пролиферацию клеток DLD1 карциномы толстой кишки человека, миграцию, адгезию и секрецию ангиогенных факторов через сигнализацию LPA₁. В других клеточных линиях (HT29 и WiDR) карциномы толстой кишки человека LPA усиливает пролиферацию клеток и секрецию ангиогенных факторов. В других клеточных линиях рака толстой кишки активация рецепторов LPA₂ и LPA₃ приводит к пролиферации клеток. Генетические или фармакологические манипуляции метаболизмом LPA, специфическая блокада рецепторной сигнализации и/или ингибирование нисходящих путей передачи сигналов представляют собой подходы к лечению рака.

Сообщалось, что LPA и другие фосфолипиды стимулируют экспрессию интерлейкина-8 (IL-8) в клеточных линиях рака яичников. В некоторых вариантах выполнения изобретения высокие концентрации IL-8 при раке яичников коррелируют соответственно с плохим начальным ответом на химиотерапию и с плохим прогнозом. На животных моделях экспрессия IL-8 и других факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ассоциируется с повышенной опухолевой активностью, формированием асцита, ангиогенезом и инвазивностью раковых клеток яичников. В некоторых аспектах IL-8 является важным модулятором прогрессирования рака, лекарственной устойчивости и прогноза при раке яичников. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) ингибирует или снижает экспрессию IL-8 в клеточных линиях рака яичников.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения рака. В одном аспекте соединение Формулы

(I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения злокачественных и доброкачественных пролиферативных заболеваний. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для предотвращения или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазирования карцином, мезотелиомы плевры (Yamada, Cancer Sci., 2008, 99(8), 1603-1610) или перитонеальной мезотелиомы, вызванной раком боли, костных метастазам (Boucharaba et al, J. Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba et al, Proc. Natl. acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648). В одном аспекте изобретение относится к способу лечения рака у млекопитающего, включающему введение млекопитающему соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, а также второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент является противораковым агентом.

Термин «рак», используемый в настоящем документе, относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемому размножению и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Типы рака включают, но без ограничения, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

Дополнительные не ограничивающие примеры раковых заболеваний включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, карциному коры надпочечников, рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей саркомы Юинга, рак глаза, ретинобластому, рак желчного пузыря, желудочный (желудка) рак, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), желудочно-кишечную стромальноклеточную опухоль, герминогенную опухоль, глиому,

волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, печеночно-клеточный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоль островковых клеток (эндокринной железы), саркому Капоши, рак почки, Лангергансоподобный гистиоцитоз, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, Острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак печени, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, макроглобулинемию, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак рта, хронический миелолейкоз, миелолейкоз, множественная миелома, носоглоточный рак, нейробластома, неходжкинские лимфомы, немелкоклеточный рак легких, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичника, опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом опухоли, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференциации, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, новообразования плазматических клеток/множественную миелому, плевропульмональную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак простаты, ректальный рак, почечно-клеточный (почки) рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, саркому Юинга семейства опухолей, саркомы Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную саркому, рак желудка (желудочный), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и рак тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

Повышенные концентрации LPA и везикул в асците у пациентов с раком яичников и последствиями рака молочной железы указывают на то, что она может быть ранним диагностическим маркером, прогностическим индикатором или индикатором ответа на терапию (Mills *et al*, *Nat. Rev. Cancer.*, 3, 582-591, 2003; Sutphen *et al.*, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 1185-1191, 2004). Концентрации LPA последовательно выше в образцах асцита, чем в соответствующих образцах плазмы.

Респираторные и Аллергические Расстройства

В одном аспекте LPA вносит вклад в патогенез респираторных заболеваний. В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой астму. Провоспалительные эффекты LPA включают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладкомышечных клеток и высвобождение цитокинов из дендритных клеток. Гладкомышечные клетки дыхательных путей, эпителиальные клетки и фибробласты легких - все демонстрируют реакцию на LPA. LPA индуцирует секрецию IL-8 из клеток бронхиального эпителия человека. IL-8 обнаруживается в повышенных концентрациях в жидкостях BAL у пациентов с астмой, хронической обструктивной болезнью легких, саркоидозом легких и острым респираторным дистресс-синдромом, и IL-8, как было показано, усиливает воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей у астматиков. Было показано, что все рецепторы LPA₁, LPA₂ и LPA₃ вносят вклад в индуцированную LPA продукцию IL-8. Исследования по клонированию множественных GPCR, активируемых LPA, позволили продемонстрировать наличие мРНК для LPA₁, LPA₂ и LPA₃ в легком (J.J.A. Contos, *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

Высвобождение LPA из тромбоцитов, активированных в месте повреждения, и ее способность стимулировать пролиферацию и сокращение фибробластов являются особенностями LPA как медиатора репарации раны. В контексте заболевания дыхательных путей астма представляет собой воспалительное заболевание, при котором неподходящие процессы «репарации» дыхательных путей приводят к структурному «ремоделированию» дыхательных путей. При астме клетки дыхательных путей подвергаются постоянному повреждению из-за различных воздействий, включая аллергены, загрязняющие вещества, другие вдыхаемые агенты окружающей среды, бактерии и вирусы, что приводит к хроническому воспалению, характеризующему астму.

В одном аспекте у астматического индивидуума высвобождение нормальных медиаторов репарации, включая LPA, преувеличено или действия медиаторов репарации ненадлежащим образом затягиваются, что приводит к неподходящему ремоделированию дыхательных путей. Основные структурные особенности ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемые при астме, включают утолщение ретикулярной пластинки (базальной мембраноподобной структуры непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), увеличение количества и активации миофибробластов, утолщение гладкомышечного слоя, увеличение количества слизистых желез и секреции слизи, а также изменения в соединительной ткани и

капиллярном слое по всей стенке дыхательных путей. В одном аспекте LPA вносит вклад в эти структурные изменения в дыхательных путях. В одном аспекте LPA участвует в острой гиперреактивности дыхательных путей при астме. Просвет ремоделированных астматических дыхательных путей сужается из-за утолщения стенки дыхательных путей, что уменьшает поток воздуха. В одном аспекте LPA способствует длительному структурному ремоделированию и острой гиперреактивности астматических дыхательных путей. В одном аспекте LPA способствует гиперреактивности, которая является основной особенностью острых обострений астмы.

В дополнение к клеточным реакциям, опосредованным LPA, некоторые компоненты сигнального пути LPA, ведущие к этим реакциям, имеют отношение к астме. Повышение регуляции рецепторов EGF индуцируется LPA и также наблюдается в астматических дыхательных путях (M. Amishima, *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907- 1912, 1998). Хроническое воспаление является фактором, способствующим развитию астмы, и некоторые из транскрипционных факторов, активируемых LPA, как известно, участвуют в воспалении (Ediger *et al.*, *Eur Respir J* 21:759-769, 2003).

В одном аспекте пролиферация и сокращение фибробластов, а также секреция внеклеточного матрикса, стимулируемая LPA, способствуют фибропролиферативным особенностям других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиолярный фиброз, присутствующий при хроническом бронхите, эмфизема и интерстициальная болезнь легких. Эмфизема также связана с умеренным фиброзом альвеолярной стенки, особенностью которого, как полагают, является попытка восстановить повреждение альвеол. В другом аспекте LPA играет роль при фиброзно-интерстициальных заболеваниях легких и облитерирующем бронхиолите, при которых увеличивается количество как коллагена, так и миофибробластов. В другом аспекте LPA участвует в нескольких различных синдромах, которые составляют хроническую обструктивную болезнь легких.

Введение LPA *in vivo* индуцирует гиперреактивность дыхательных путей, реакции зуда и царапин, инфильтрацию и активацию эозинофилов и нейтрофилов, ремоделирование сосудов и ноцицептивные реакции сгибающих мышц. LPA также индуцирует высвобождение гистамина из тучных клеток мышей и крыс. При острой аллергической реакции гистамин вызывает различные реакции, такие как сокращение гладкой мускулатуры, экссудация плазмы и выработка слизи. Экссудация плазмы имеет важное значение в дыхательных путях, поскольку утечка и последующий отек стенки дыхательных путей способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей. Экссудация плазмы прогрессирует до отека конъюнктивы при глазном аллергическом

расстройстве и закупорки носа при аллергическом рините (Hashimoto *et al.*, *J Pharmacol Sci* 100, 82 - 87, 2006). В одном аспекте экссудация плазмы, индуцируемая LPA, опосредуется высвобождением гистамина из тучных клеток через один или несколько рецепторов LPA. В одном аспекте рецептор(ы) LPA включают LPA₁ при и/или LPA₃. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения различных аллергических расстройств у млекопитающего. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения респираторных заболеваний, расстройств или состояний у млекопитающего. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения астмы у млекопитающего. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения хронической астмы у млекопитающего.

Термин «респираторное заболевание», используемый в настоящем документе, относится к заболеваниям, затрагивающим органы, участвующие в дыхании, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, связанные мышцы (*напр.*, диафрагма и межреберья) и нервы. Респираторные заболевания включают, но без ограничения, астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, индуцированную аллергеном астму, чувствительную к аспирину астму, вызванную физическими упражнениями астму, изокапническую гипервентиляцию, детскую астму, взрослую астму, кашлевую астму, профессиональную астму, резистентную к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, постоянный аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему легких, легочная гипертензия, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз и гипоксия.

Термин «астма», используемый в настоящем документе, относится к любому расстройству легких, характеризующемуся изменениями легочного газового потока, связанными с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренней, внешней или и той, и другой; аллергической или неаллергической). Термин астма может быть использован с одним или несколькими прилагательными для обозначения причины.

В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике хронической обструктивной болезни легких у млекопитающего, включающему введение

млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких включает, но без ограничения, хронический бронхит или эмфизему легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей, а также муковисцидоз.

Нервная Система

Нервная система является главным локусом для экспрессии LPA₁; там она пространственно и временно регулируется на протяжении всего развития мозга. Олигодендроциты, миелинизирующие клетки центральной нервной системы (ЦНС), экспрессируют LPA₁ у млекопитающих. Кроме того, Шванновские клетки, миелинизирующие клетки периферической нервной системы, также экспрессируют LPA₁, которая участвует в регуляции выживаемости Шванновских клеток и их морфологии. Эти наблюдения определяют важные функции для опосредованной рецептором передачи сигналов LPA в нейрогенезе, выживании клеток и миелинизации.

Воздействие LPA на клеточные линии периферической нервной системы приводит к быстрой ретракции их процессов, что приводит к округлению клеток, которое частично опосредовалось полимеризацией актинового цитоскелета. В одном аспекте LPA вызывает дегенерацию нейронов при патологических состояниях, когда повреждается гематоэнцефалический барьер и в мозг просачиваются компоненты сыворотки (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:203-10, 1995). Иммуortalизованные клеточные линии нейробластов ЦНС из коры головного мозга также демонстрируют ретракционные реакции на воздействие LPA через активацию Rho и взаимодействия актомиозина. В одном аспекте LPA ассоциируется с постишемическим повреждением нервной системы (*J. Neurochem.* 61, 340, 1993; *J. Neurochem.*, 70:66, 1998).

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предотвращении расстройства нервной системы у млекопитающего. Термин «расстройство нервной системы», используемый в настоящем документе, относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, но без ограничения, Болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, ишемию головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, невропатии, Болезнь Паркинсона, состояния, обнаруженные после тупой или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и

повреждение спинного мозга или ствола головного мозга), а также неврологические аспекты расстройств, такие как дегенеративное заболевание позвоночника и ишиас.

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предотвращении расстройства ЦНС у млекопитающего. Нарушения ЦНС включают, но без ограничения, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, ишемию головного мозга, ишемию сетчатки, послеоперационную когнитивную дисфункцию, мигрень, периферическую невропатию/невропатическую боль, травму спинного мозга, отек головного мозга и травму головы.

Сердечно-Сосудистые Расстройства

Сердечно-сосудистые фенотипы, наблюдаемые после целенаправленной делеции лизофосфолипидных рецепторов, выявляют важную роль лизофосфолипидной сигнализации в развитии и созревании кровеносных сосудов, формировании атеросклеротических бляшек и поддержании сердечного ритма (Ishii, I. *et al. Annu. Rev. Biochem.* 73, 321-354, 2004). Ангиогенез, образование новых капиллярных сетей из ранее существовавшей сосудистой сети, обычно используется при заживлении ран, росте тканей и ангиогенезе миокарда после ишемического повреждения. Пептидные факторы роста (*напр.*, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)) и лизофосфолипиды контролируют скоординированную пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и сборку сосудистых эндотелиальных клеток (VEC) и окружающих сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC). В одном аспекте нарушение регуляции процессов, опосредующих ангиогенез, приводит к атеросклерозу, гипертонии, опухолевому росту, ревматоидному артриту и диабетической ретинопатии (Osborne, N. and Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23-43, 2003).

Нисходящие сигнальные пути, вызываемые лизофосфолипидными рецепторами, включают Ras-зависимое образование ламеллиподий (*напр.*, LPA₁) и Rho-зависимое образование стресс-волокон (*напр.*, LPA₁), что важно для миграции и адгезии клеток. Дисфункция сосудистого эндотелия может сместить баланс с вазодилатации на вазоконстрикцию и привести к гипертонии и ремоделированию сосудов, которые являются факторами риска развития атеросклероза (Maguire, J.J. *et al., Trends Pharmacol. Sci.* 26, 448-454, 2005).

LPA способствует как ранней фазе (барьерная дисфункция и моноцитарная адгезия эндотелия), так и поздней фазе (активация тромбоцитов и внутриартериальное тромбообразование) атеросклероза, а также его общему прогрессированию. На ранней

фазе LPA из многочисленных источников накапливается в очагах поражения и активирует свои родственные GPCR (LPA₁ и LPA₃), экспрессируемые на тромбоцитах (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204-215, 2002; Rother, E. *et al. Circulation* 108, 741-747, 2003). Это приводит к изменению формы тромбоцитов и их агрегации, что приводит к образованию внутриартериальных тромбов и, возможно, к инфаркту миокарда и инсульту. В поддержку своей атерогенной активности LPA также может быть митогеном и мотогеном для VSMC, а также активатором эндотелиальных клеток и макрофагов. В одном аспекте млекопитающие с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают пользу от антагонистов рецепторов LPA, которые предотвращают образование тромбов и неоинтимного распространения бактерий.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающего.

Термин «сердечно-сосудистые заболевания», используемый в настоящем документе, относится к заболеваниям, затрагивающим сердце, или кровеносные сосуды, или и то, и другое, включающим, но без ограничения: аритмию (предсердную, или желудочковую, или обе); атеросклероз и его последствия; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; сердечную или сосудистую аневризму; васкулит, инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертонию, клапанную болезнь сердца, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление; шок; сужение сосудов (в том числе связанное с мигренью); сосудистую патологию, воспаление, недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

В одном аспекте изобретение относится к способам предотвращения или лечения вазоконстрикции, атеросклероза и его последствий ишемии миокарда, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и инсульта, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, или лекарственного средства, включающего соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном аспекте изобретение относится к способам уменьшения реперфузионного повреждения сердца после ишемии миокарда и/или эндотоксического шока, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного

количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте изобретение относится к способам уменьшения сужения кровеносных сосудов у млекопитающего, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте изобретение относится к способам снижения или предотвращения повышения кровяного давления млекопитающего, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Воспаление

Было показано, что LPA регулирует иммунологические реакции, модулируя активность/функции иммунных клеток, таких как Т-/В-лимфоциты и макрофаги. В активированных Т-клетках LPA активирует продукцию IL-2/пролиферацию клеток через LPA₁ (Gardell *et al*, *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 No.2 February 2006). Экспрессия генов воспалительного ответа, индуцированного LPA, опосредуется LPA₁ и LPA₃ (*Biochem Biophys Res Commun.* 363(4):1001-8, 2007). Кроме того, LPA регулирует хемотаксис воспалительных клеток (*Biochem Biophys Res Commun.*, 1993, 15;193(2), 497). Известны пролиферация и цитокинсекретирующая активность иммунных клеток в ответ на LPA (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), агрегационная активность тромбоцитов в ответ на LPA, ускорение миграционной активности в моноцитах, активация NF-κB в фибробластах, усиление связывания фибронектина с клеточной поверхностью и тому подобное. Таким образом, LPA ассоциируется с различными воспалительными/иммунными заболеваниями.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для лечения или предотвращения воспаления у млекопитающего. В одном аспекте антагонисты LPA₁ и/или LPA₃ находят применение в лечении или предотвращении воспалительных/иммунных расстройств у млекопитающего. В одном аспекте антагонистом LPA₁ является соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Примеры воспалительных/иммунных расстройств включают псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительное заболевание мышц, аллергический ринит, вагинит,

интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, аллогенную или ксеногенную трансплантацию (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей) отторжение трансплантата, болезнь трансплантата против хозяина, красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (*напр.*, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастения гравис, аутоиммунная гемолитическая анемия, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

Другие Заболевания, Расстройства или Состояния

В соответствии с одним аспектом изобретение относится к способам лечения, предотвращения, обращения вспять, остановки или замедления прогрессирования LPA-зависимых или LPA-опосредованных заболеваний или состояний, как только это становится клинически очевидным, или лечения симптомов, ассоциированных или связанных с LPA-зависимыми или LPA-опосредованными заболеваниями или состояниями, путем введения млекопитающему соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В определенных вариантах выполнения изобретения субъект уже имеет LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние на момент введения или находится в группе риска развития LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В определенных аспектах активность LPA₁ у млекопитающего прямо или косвенно модулируется введением (по меньшей мере один раз) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Такая модуляция включает, но без ограничения, снижение и/или ингибирование активности LPA₁. В дополнительных аспектах активность LPA у млекопитающего прямо или косвенно модулируется, включая снижение и/или путем ингибирования, введения (по меньшей мере один раз) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Такая модуляция включает, но без ограничения, уменьшение и/или ингибирование количества и/или активности рецептора LPA. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA₁.

В одном аспекте LPA оказывает сокращающее действие на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, выделенные из мочевого пузыря, и способствует росту эпителиальных клеток простаты (*J. Urology*, **1999**, *162*, 1779-1784; *J. Urology*, **2000**, *163*, 1027-1032). В другом аспекте, LPA контрактирует мочевыводящие пути и

предстательную железу *in vitro* и повышает внутривисочечное давление *in vivo* (WO 02/062389).

В определенных аспектах изобретение относится к способам предотвращения или лечения рекрутирования эозинофильных, и/или базофильных, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или Т-клеток, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В определенных аспектах изобретение относится к способам лечения цистита, включая, *напр.*, интерстициальный цистит, включающим введение по меньшей мере один раз млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В соответствии с одним аспектом описанные в настоящем документе способы включают диагностику или определение того, страдает ли пациент от LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и определения того, реагирует ли пациент на лечение.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям Формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым пролекарствам и фармацевтически приемлемым сольватам, которые являются антагонистами LPA₁ и применяются для лечения пациентов, страдающих одним или несколькими LPA-зависимыми или LPA-опосредованными состояниями или заболеваниями, включая, но без ограничения, фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, рубцевание, астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром у взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт, рак, боль, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния. В некоторых вариантах выполнения изобретения LPA-зависимые состояния или заболевания включают те, в которых присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

В любом из вышеупомянутых аспектов LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания или состояния включают, но без ограничения, фиброз органов, астму, аллергические расстройства, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную

гипертензию, легочный или плевральный фиброз, перитонеальный фиброз, артрит, аллергию, рак, сердечно-сосудистое заболевание, ультра респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт и рак.

В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяются для улучшения снижения чувствительности роговицы, вызванной операциями на роговице, такими как лазерный кератомилез *in situ* (LASIK) или операция по удалению катаракты, снижение чувствительности роговицы, вызванной дегенерацией роговицы, и вызванный этим симптом сухого глаза.

В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или предотвращении глазного воспаления и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита у млекопитающего, включающему введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или предотвращении болезни Шегрена или воспалительного заболевания с сухими глазами у млекопитающего, включающему введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте LPA и рецепторы LPA (*напр.*, LPA₁) участвуют в патогенезе остеоартрита (Kotani *et al*, *Hum. Mol. Genet.*, **2008**, 17, 1790-1797). В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или предотвращении остеоартрита у млекопитающего, включающему введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте рецепторы LPA (*напр.*, LPA₁, LPA₃) вносят вклад в патогенез ревматоидного артрита (Zhao *et al*, *Mol. Pharmacol.*, **2008**, 73(2), 587-600). В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или предотвращении ревматоидного артрита у млекопитающего, включающему введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте рецепторы LPA (напр., LPA₁) вносят вклад в адипогенез. (Simon *et al*, *J.Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). В одном аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для стимулирования образования жировой ткани у млекопитающего, включающему введение по меньшей мере один раз млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

a. Анализы In Vitro

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов LPA₁ может быть определена при анализе функционального антагониста LPA₁ следующим образом:

Клетки яичников китайского хомячка, сверхэкспрессирующие человеческий LPA₁, помещали на планшет на ночь (15000 клеток/луночка) в покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты (Greiner bio-one, Cat#781946) в среде DMEM/F12 (Gibco, Cat#11039). После ночной культивации клетки нагружали кальциевым индикаторным красителем (AAT Bioquest Inc, Cat# 34601) в течение 30 минут при 37°C. Затем клетки уравнивали до комнатной температуры в течение 30 минут перед анализом. Исследуемые соединения, солюбилизированные в DMSO, переносили в 384-луночные планшеты с несвязывающейся поверхностью (Corning, Cat# 3575) с использованием акустического дозатора Labcyte Echo и разбавляли аналитическим буфером [1X HBSS с кальцием/магнием (Gibco Cat# 14025-092), 20 mM HEPES (Gibco Cat# 15630-080) и 0,1% свободный от жирных кислот BSA (Sigma Cat# A9205)] до конечной концентрации 0,5% DMSO. Разбавленные соединения добавляли к клеткам с помощью FDSS6000 (Hamamatsu) в конечных концентрациях от 0,08 нМ до 5 мкМ и затем их инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего добавляли LPA (Avanti Polar Lipids Cat#857130C) в конечных концентрациях 10 нМ для стимуляции клеток. Значение IC₅₀ для соединения было определено как концентрация испытуемого соединения, которое ингибирует 50% потока кальция, индуцированного только LPA. Значения IC₅₀ определялись путем подгонки данных к 4-параметрическому логистическому уравнению (GraphPad Prism, San Diego CA).

b. Анализы In Vivo

Введение LPA с оценкой гистамина в плазме.

Соединение дозируют перорально р.о. в течение 2 часов самкам мышей CD-1 до введения LPA. Затем мышам вводят через хвостовую вену (IV) 0,15 мл LPA в 0,1% BSA/PBS (2 мкг/мл). Ровно через 2 минуты после введения LPA мышей умерщвляют путем обезглавливания и собирают кровь из туловища. Эти образцы коллективно центрифугируют и отдельные образцы объемом 75 мкл замораживают при -20°C до момента проведения анализа на гистамин.

Анализ гистамина в плазме проводили стандартными методами EIA (Иммуноферментный Анализ). Образцы плазмы размораживали и разбавляли 1: 30 в 0,1% BSA в PBS. Был соблюден протокол EIA для анализа гистамина, изложенный производителем (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31).

LPA, используемую в анализе, составляют следующим образом: LPA (1-олеоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), 857130P, Avanti Polar Lipids) получают в 0,1% BSA/PBS для общей концентрации 2 мкг/мл. Взвешивают 13 мг LPA и добавляют 6,5 мл 0,1% BSA, перемешивают на вортексе и обрабатывают ультразвуком в течение ~1 часа до получения прозрачного раствора.

V. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОСТАВЫ И КОМБИНАЦИИ

В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В одном аспекте фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, офтальмологического введения или ушного введения. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу, жидкость, ингалянт, раствор для назального спрея, суппозиторий, суспензию, гель, коллоид, дисперсию, суспензию, раствор, эмульсию, мазь, лосьон, глазные капли или ушные капли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтически активных

агентов, выбранных из: кортикостероидов (*напр.*, дексаметазона или флутиказона), иммуносупрессантов (*напр.*, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противоракового агента, противовоспалительных средств, антагонистов хемокиновых рецепторов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (*напр.*, монтелукаста или зафирлукаста), ингибиторов образования лейкотриена, ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутотаксина, противоотечных средств, антигистаминных препаратов (*напр.*, лоратидина), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (*напр.*, фузидиновой кислоты, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (*напр.*, клотриазола, особенно для лечения атопического дерматита), терапий антителами против IgE (*напр.*, омализумаба), β-2 адренергических агонистов (*напр.*, альбутерола или салметерола), других антагонистов PGD₂, действующих на другие рецепторы, таких как антагонистов DP, ингибиторов PDE4 (*напр.*, циломиласта), препаратов, модулирующих продукцию цитокинов, *напр.*, ингибиторов TACE, препаратов, модулирующих активность Th2-цитокинов IL-4 и IL-5 (*напр.*, блокирующих моноклональных антител и растворимых рецепторов), агонистов PPARγ (*напр.*, росиглитазона и пиоглитазона), ингибиторов 5-липоксигеназы (*напр.*, zileутона).

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных антифиброзных агентов, выбранных из пирфенидона, нинтеданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фресолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзисертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллина/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сульфата салбутамола, [Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-Субстанции P, пентоксифиллина, меркаптамина битартрата, обетихолевой кислоты, арамола, GFT-505, этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты, метформина, метрелептина, муромонаб-CD3, олтипразы, IMM-124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способу, включающему введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата человеку с LPA-зависимым или LPA-опосредованным заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах выполнения изобретения человеку уже вводят одно или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения

изобретения способ дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах выполнения изобретения один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбирается из: кортикостероидов (*напр.*, дексаметазона или флутиказона), иммунодепрессантов (*напр.*, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противоракового агента, противовоспалительных средств, антагонистов хемокиновых рецепторов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (*напр.*, монтелукаста или зафирлукаста), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутотаксина, противоотечных средств, антигистаминных препаратов (*напр.*, лоратидина), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (*напр.*, фузидиновой кислоты, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (*напр.*, клотриазола, особенно для лечения атопического дерматита), терапий антителами против IgE (*напр.*, омализумаба), β -2 адренергических агонистов (*напр.*, альбутерола или салметерола), других антагонистов PGD₂, действующих на другие рецепторы, таких как антагонистов DP, ингибиторов PDE4 (*напр.*, циломиласта), препаратов, модулирующих выработку цитокинов, *напр.*, ингибиторов TACE, препаратов, модулирующих активность Th2-цитокинов IL-4 и IL-5 (*напр.*, блокирующих моноклональных антител и растворимых рецепторов), агонистов PPAR γ (*напр.*, росиглитазона и пиоглитазона), ингибиторов 5-липоксигеназы (*напр.*, zileutона).

В некоторых вариантах выполнения изобретения одним или несколькими дополнительными терапевтически активными агентами, отличными от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, являются другие антифибротические агенты, выбранные из пирфенидона, нинтеданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолимумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзизертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1B, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллина/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сальбутамола сульфата, [Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-Субстанции P, пентоксифиллина, меркаптамина битартрата, обетихоловой кислоты, арамола, GFT-

505, эйкозапентилэтилового эфира, метформина, метрелептина, муромонаба-CD3, олтипразы, IMM-124-E, МК-4074, РХ-102, RO-5093151.

В некоторых вариантах выполнения изобретения один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбираются из ингибиторов АСЕ, рамиприла, антагонистов АП, ирбесартана, антиаритмических средств, дронедарона, активаторов PPAR α , активаторов PPAR γ , пиоглитазона, росиглитазона, простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов эластазы, антагонистов кальция, бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов рецепторов альдостерона, эплеренона, ингибиторов ренина, ингибиторов rho-киназы, активаторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), сенсibilизаторов sGC, ингибиторов PDE, ингибиторов PDE5, доноров NO, препаратов наперстянки, ингибиторов АСЕ/NEP, статинов, ингибиторов обратного захвата желчных кислот, антагонистов PDGF, антагонистов вазопрессина, аквадетиков, ингибиторов NHE1, антагонистов фактора Ха, антагонистов фактора XIIIa, антикоагулянтов, антитромботических препаратов, ингибиторов тромбоцитов, профибролитических средств, активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза (TAFI), ингибиторов PAI-1, кумаринов, гепаринов, антагонистов тромбоксана, антагонистов серотонина, ингибиторов COX, аспирина, терапевтических антител, антагонистов GPIIb/IIIa, антагонистов ER, SERM, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов RAF-киназы, ингибиторов p38 MAPK, пирфенидона, мульти-киназных ингибиторов, нинтеданиба, сорафениба.

В некоторых вариантах выполнения изобретения один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбирают из Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Промедиора (PRM-151; рекомбинантного человеческого Пентраксина-2); FGF21, антагонистов TGF β , антагонистов $\alpha\upsilon\beta 6$ и $\alpha\upsilon\beta$ рап; ингибиторов FAK, ингибиторов TG2, ингибиторов LOXL2, ингибиторов NOX4, ингибиторов MGAT2, агонистов GPR120.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, могут вводиться субъекту различными способами несколькими путями введения, включая, но без ограничения, пероральные, парентеральные (*напр.*, внутривенные, подкожные, внутримышечные), интраназальные, буккальные, местные или трансдермальные пути введения. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, включают, но без ограничения, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы,

порошки, составы немедленного высвобождения, составы контролируемого высвобождения, быстроплавящиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы замедленного высвобождения, составы отсроченного высвобождения, составы пульсирующего высвобождения, составы многосоставного высвобождения и смешанные составы немедленного и контролируемого высвобождения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят местно. В таких вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват составляют в виде различных вводимых местно композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, шампуни, скрабы, втирания, мази, лекарственные палочки, лекарственные повязки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, повышающие тоничность агенты, буферы и консерванты. В одном аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят местно на кожу.

В другом аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят путем ингаляции. В одном варианте выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят путем ингаляции, которая непосредственно воздействует на легочную систему.

В другом аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват составляют для интраназального введения. Такие составы включают назальные спреи, назальные туманы и тому подобное.

В другом аспекте соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват составляют в виде глазных капель.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, при котором активность по меньшей мере одного рецептора LPA способствует развитию патологии и/или симптомов заболевания или состояния. В одном варианте выполнения изобретения этого аспекта LPA выбирается из LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ и LPA₆. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA₁. В одном аспекте заболевание или состояние представляет собой любое из заболеваний или состояний, указанных в настоящем документе.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты выполнения, в которых: (a) эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват системно вводят млекопитающему; и/или (b) эффективное количество соединения вводят млекопитающему перорально; и/или (c) эффективное количество соединения вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) эффективное количество соединения вводят путем ингаляции; и/или (e) эффективное количество соединения вводят путем назального введения; или и/или (f) эффективное количество соединения вводят путем инъекции млекопитающему; и/или (g) эффективное количество соединения вводят местно млекопитающему; и/или (h) эффективное количество соединения вводят офтальмологическим введением; и/или (i) эффективное количество соединения вводят ректально млекопитающему; и/или (j) эффективное количество вводят несистемно или локально млекопитающему.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты выполнения, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включающие дополнительные варианты выполнения, в которых (i) соединение вводится один раз; (ii) соединение вводится млекопитающему многократно в течение одного дня; (iii) постоянно всё время; или (iv) непрерывно.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты выполнения, включающие многократные введения эффективного количества соединения, включающего дополнительные варианты выполнения, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в одной дозе; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах выполнения изобретения способ включает лекарственные каникулы, когда введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно уменьшается; в конце лекарственных каникул дозирование соединения возобновляется. В одном варианте выполнения изобретения продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

Также изобретение относится к способу ингибирования физиологической активности LPA у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном аспекте изобретение относится к медикаменту для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния у млекопитающего,

содержащему терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых случаях изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для изготовления медикамента для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В некоторых случаях изобретение относится к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для лечения или предотвращения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения или предотвращения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания или состояния включают, но без ограничения, фиброз органов или тканей, рубцевание, заболевания печени, дерматологические состояния, рак, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания или состояния, воспалительные заболевания, заболевание желудочно-кишечного тракта, заболевание почек, заболевание мочевыводящих путей, воспалительное заболевание нижних мочевыводящих путей, дизурию, частое мочеиспускание, заболевание поджелудочной железы, артериальную непроходимость, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг, боль, периферическую невропатию и фибромиалгию.

В одном аспекте LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние является респираторным заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах выполнения изобретения респираторным заболеванием или состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия или острый респираторный дистресс-синдром.

В некоторых вариантах выполнения изобретения LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние выбирается из идиопатического легочного фиброза; других диффузных паренхиматозных заболеваний легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственный фиброз, профессиональный и/или экологический индуцированный фиброз, гранулематозные заболевания (саркоидоз, пневмония гиперчувствительности), коллагеновое сосудистое заболевание, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (Синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, метаболические нарушения накопления, семейную

интерстициальную болезнь легких); индуцированный радиацией фиброз; хроническую обструктивную болезнь легких (COPD); склеродермию; индуцированный блеомицином легочный фиброз; хроническую астму; силикоз; индуцированный асбестозом легочный фиброз; острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); фиброз почек; тубулоинтерстициальный фиброз; гломерулярный нефрит; очаговый сегментарный гломерулярный склероз; IgA-нефропатию; гипертонию; Альпорт; фиброз кишечника; фиброз печени; цирроз печени; индуцированный алкоголем фиброз печени; токсический/лекарственный фиброз печени; гемохроматоз; неалкогольный стеатогепатит (NASH); повреждение желчных протоков; первичный билиарный цирроз; вызванный инфекцией фиброз печени; вызванный вирусом фиброз печени; и аутоиммунный гепатит; рубцы на роговице; гипертрофические рубцы; болезнь Дюпюитрена, келоиды, кожный фиброз; кожную склеродермию; повреждение спинного мозга/фиброз; миелофиброз; сосудистый рестеноз; атеросклероз; атеросклероз; гранулематоз Вегенера; болезнь Пейрони, хронический лимфолейкоз, метастазирование опухоли, отторжение трансплантата, эндометриоз, неонатальный респираторный дистресс-синдром и невропатическую боль.

В одном аспекте в настоящем документе описывается LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения или предотвращения фиброза органов у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном аспекте фиброз органов включает фиброз легких, фиброз почек или фиброз печени.

В одном аспекте изобретение относится к способу улучшения функции легких у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В одном аспекте у млекопитающего был диагностирован фиброз легких.

В одном аспекте соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения идиопатического легочного фиброза (обычной интерстициальной пневмонии) у млекопитающего.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения диффузных паренхиматозных интерстициальных заболеваний легких у млекопитающих: ятрогенных

медикаментозных, профессиональных/экологических (легкое фермера, гранулематозных заболеваний (саркоидоза, гиперчувствительной пневмонии), коллагеновых сосудистых заболеваний (склеродермии и других), альвеолярного протеиноза, грануломатоза клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, синдрома Германского-Пудлака, Туберозного склероза, нейрофиброматоза, метаболических нарушений накопления, семейной интерстициальной болезни легких.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения посттрансплантационного фиброза, связанного с хроническим отторжением у млекопитающего: Облитерирующего бронхиолита при трансплантации легких.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения кожного фиброза у млекопитающего: кожной склеродермии, болезни Дюпюитрена, келоидов.

В одном аспекте соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения фиброза печени с циррозом или без него у млекопитающего: токсического/индуцированного лекарствами (гемохроматоза), алкогольной болезни печени, вирусного гепатита (вируса гепатита В, вируса гепатита С, HCV), неалкогольной болезни печени (NAFLD, NASH), метаболического и аутоиммунного заболеваний.

В одном аспекте раскрытые в настоящем документе соединения применяются для лечения фиброза почек у млекопитающих: тубулоинтерстициального фиброза, гломерулярного склероза.

В любом из вышеупомянутых аспектов, связанных с лечением LPA-зависимых заболеваний или состояний, имеются дополнительные варианты выполнения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента в дополнение к введению соединения, имеющего структуру Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В различных вариантах выполнения изобретения каждый агент вводится в любом порядке, в том числе и одновременно.

В любом из описанных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения млекопитающее является человеком.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, представленные в настоящем документе, вводятся человеку.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, представленные в настоящем документе, вводятся перорально.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, представленные в настоящем документе, применяются в качестве антагонистов по меньшей мере одного

рецептора LPA. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, представленные в настоящем документе, применяются для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA или для лечения заболевания или состояния, которые выиграли бы от ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA₁.

В других вариантах выполнения изобретения соединения, представленные в настоящем документе, применяются для получения лекарственного средства для ингибирования активности LPA₁.

Изобретение относится к изделиям производства, которые включают упаковочный материал, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват внутри упаковочного материала, и этикетку, которая указывает, что соединение, или его композиция, или фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, применяются для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA или для лечения, предотвращения или улучшения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, которые выиграли бы от ингибирования активности LPA по меньшей мере одного рецептора LPA.

VI. ОБЩИЙ СИНТЕЗ, ВКЛЮЧАЯ СХЕМЫ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии, или путем их вариаций, что оценивается специалистами в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и подходящих для производимых превращений. Специалисты в области органического синтеза, поймут, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предложенным преобразованиям. Это иногда потребует принятия решения для изменения порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной технологической схемы по отношению к другой, чтобы получить желаемое соединение по изобретению.

Следует также признать, что еще одним важным соображением при планировании любого маршрута синтеза в этой области является разумный выбор

защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным руководством, описывающим множество альтернатив обученному практикующему специалисту, является Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006)).

Соединения Формулы (I) могут быть получены с помощью типичных процессов, описанных в следующих схемах и рабочих примерах, а также соответствующих опубликованных в литературе процедур, которые используются специалистом в данной области техники. Типичные реагенты и процедуры для этих реакций приведены в настоящем документе далее и в рабочих примерах. Защита и снятие защиты в нижеприведенных процессах могут осуществляться с помощью процедур, широко известных в данной области техники (см., например, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley (2014)). Общие способы органического синтеза и преобразования функциональных групп приведены в работах: Trost, B.M. et al., Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 7th Edition, Wiley, New York, NY (2013); Katritzky, A.R. et al., Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999), и ссылки в них.

Схема 1 описывает синтез N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильных кислот 14 и 15. Пиразол 5-карбоновая кислота 1 восстанавливается (напр., 2-стадийной 1-pot реакцией через реакцию с алкилхлороформатом с последующим низкотемпературным восстановлением с помощью NaBH_4 или непосредственно дибораном) до соответствующего пиразольного спирта, который затем защищается для получения пиразольного промежуточного продукта 2. Галогенирование пиразола 2 происходит предпочтительно в положении 4 пиразола с получением защищенного галопиразольного спирта 3, который затем подвергается реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с соответствующим замещенным 4-гидроксиарил/гетероарилборонатом 4 с получением соответствующего 4-гидроксиарил(гетероарил)пиразола 5. Реакция фенола/гидроксигетероарена 5 с 3-гидроксициклогексильным эфиром 6 в условиях реакции Мицунобу (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2551-2651) приводит к соответствующему пиразолциклоалкиловому простому-сложному эфиру 7. Снятие защиты с гидоксиметилпиразола 7 приводит к циклогексильному сложному эфиру

пиразольного спирта 8. Пиразольный спирт 8 затем подвергают реакции с PBr_3 (или другим мягким бромлирующим агентом, таким как $CBBr_4/Ph_3P$) с получением соответствующего бромида 9. Вытеснение бромида из пиразола 9 с помощью NaN_3 (или других азидных эквивалентных реагентов) приводит к пиразолазиду 10, который подвергается восстановлению (напр., восстановлению по Штаудингеру с помощью $Ph_3P/воды$) с получением пиразоламина 11. Пиразоламин 11 реагирует с соответствующим ацилирующим агентом 12 (напр., хлороформатом или 4-нитрофенилкарбонатом) с получением циклогексилпиразола N-Н карбаматного эфира 13. С циклогексильного сложного эфира 13 снимают защиту с получением NH-карбамоильных метилпиразоларилоксициклогексильных кислот 14. Циклогексилпиразол NH-карбаматный сложный эфир 13 после обработки соответствующим основанием (напр., $NaNH$) и последующей реакции с алкилгаллидом (R^3X) дают пиразол N,N-дизамещенный карбаматный циклогексильный эфир, с которого затем снимают защиту с получением N,N-диалкилкарбамоилпиразоларилоксициклогексильных кислот 15.

Схема 1

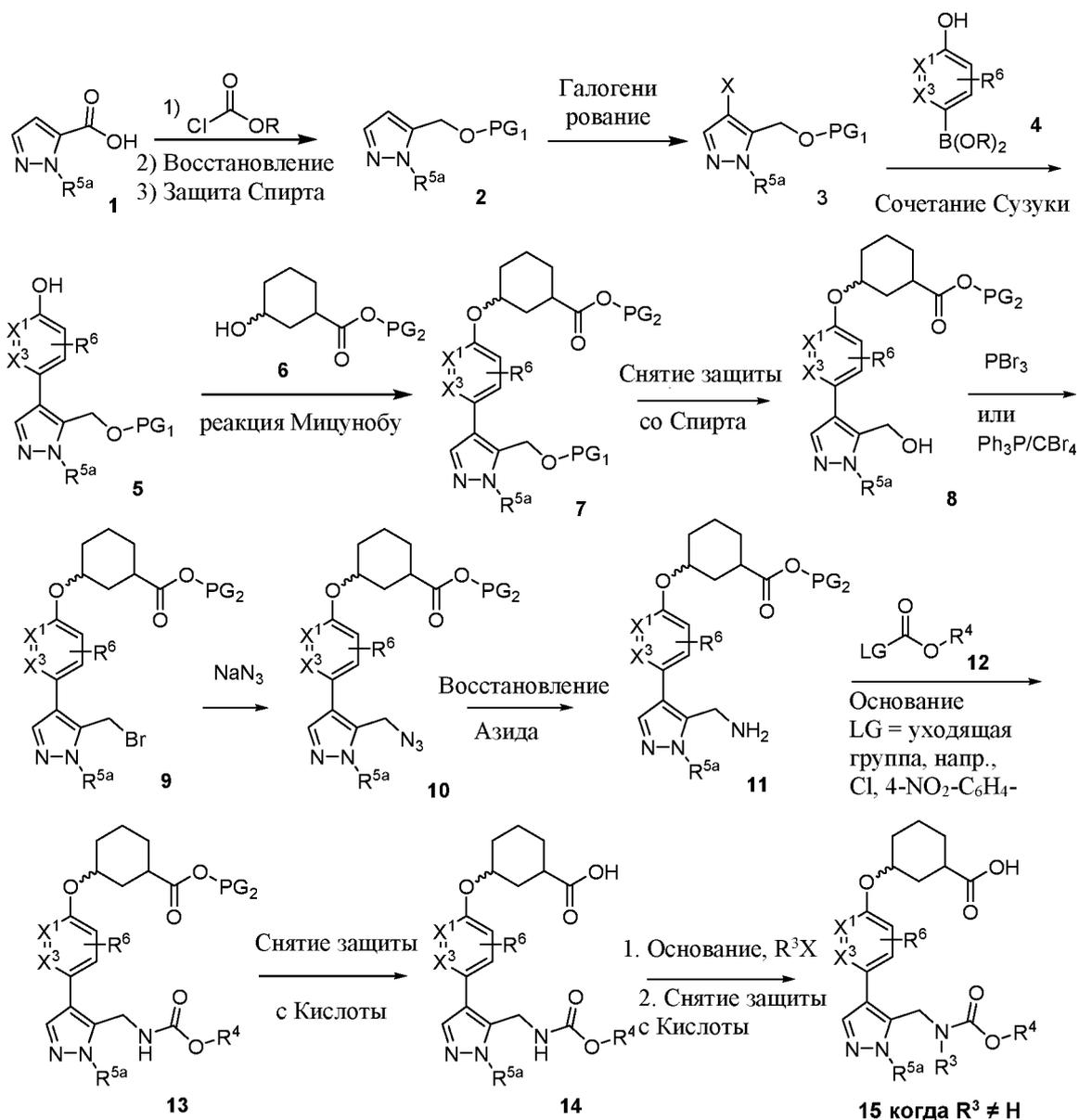


Схема 2 описывает альтернативный синтез N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильовых кислот 14 и 15. 4-гидроксиарил/гетероарилгал 16 подвергают реакции с 3-гидроксициклогексильовым сложным эфиром 6 в условиях реакции Мицунобу с получением соответствующего 4-галоарилоксициклоалкилового сложного эфира 17. Боринирование (напр., диборонатом пинакола в присутствии соответствующего палладиевого катализатора, см. Ishiyama, T. et al, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510) арил/гетероарилгалогенида 17 приводит к арил/гетероарилборонату (который может быть преобразован в соответствующую борную кислоту) 18, который затем подвергают сочетанию Сузуки-Мияуры с защищенным галопиразолом спиртом 3 с получением соответствующего пиразоларил/гетероарилоксициклоалкилового сложного эфира 7. Циклогексильовый сложный эфир-пиразольный простой эфир 7 затем преобразуют в N-карбамоилпиразол-

арилокси циклогексильные кислоты 14 и 15 той же синтетической последовательностью, как описано в Схеме 1.

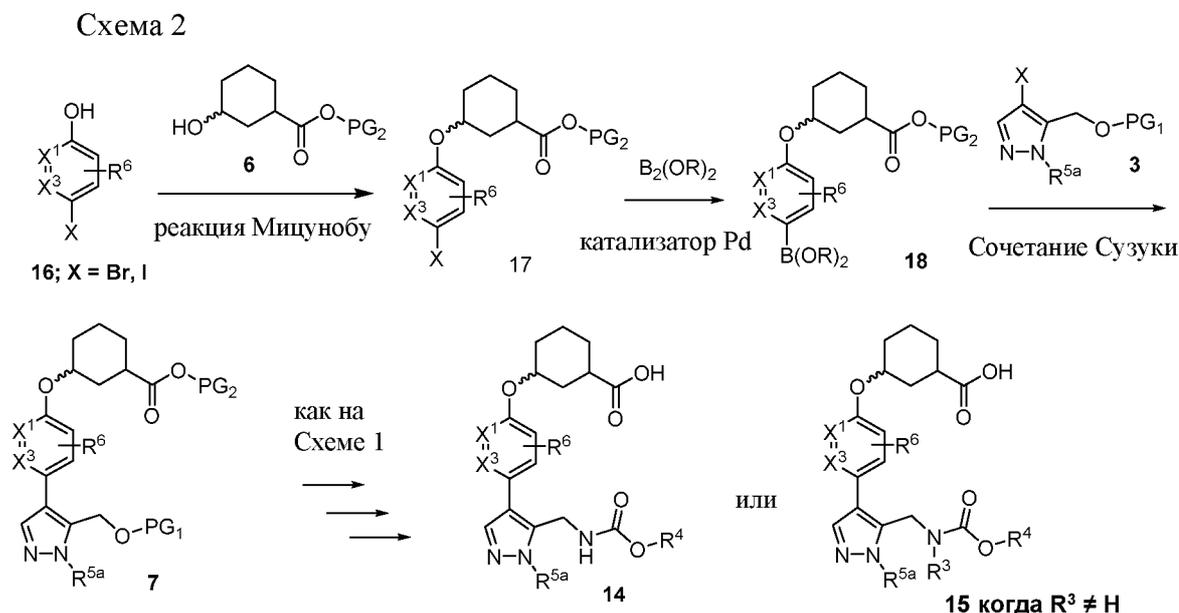


Схема 3 описывает другой альтернативный синтетический путь к N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильным кислотам 14 и 15. Надлежащим образом защищенный галопиразольный спирт 3 металлируют (напр., *n*-BuLi) и проводят реакцию с борилирующим агентом B(OR)₃ с получением бороната пиразола 19. Этот пиразол боронат 19 затем подвергают сочетанию по реакции Сузуки-Мияуры с соответствующим 4-галоарил/гетероарильным галидом 16 с непосредственным получением 4-галоарил/гетероарилпиразола 5. Реакция фенола/гидроксигетероарена 5 с 3-гидроксициклогексильным сложным эфиром 6 в условиях реакции Мицунобу приводит к соответствующему пиразолоксициклоалкиловому сложному эфиру 7, который затем преобразуют в N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильные кислоты 14 и 15 по той же синтетической последовательности, как описано в Схеме 1.

Схема 3

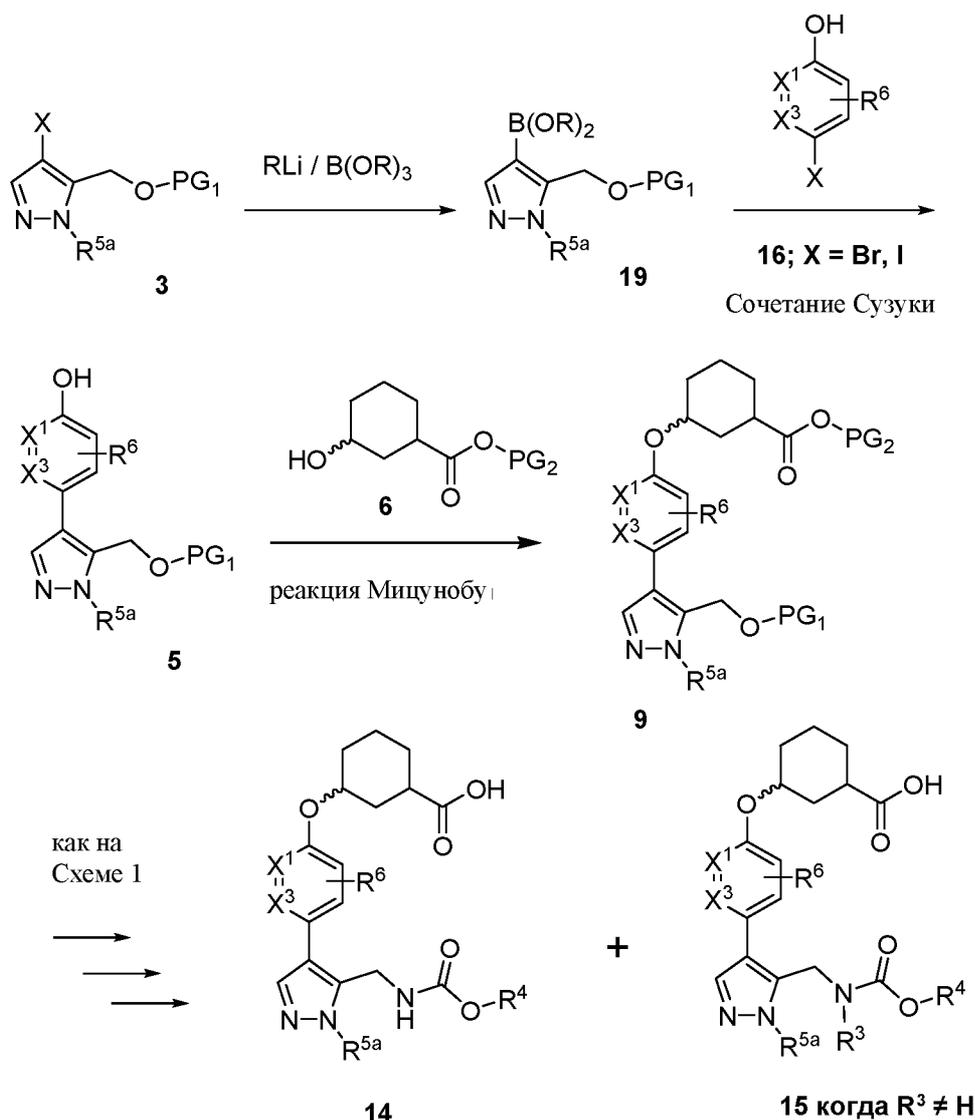


Схема 4 описывает синтез N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильных кислот 14 и 15 синтетическим путем, который включает начальное получение полностью разработанного промежуточного продукта пиразол-N-карбамата. С пиразольного спирта 18 снимают защиту и затем преобразуют в соответствующий пиразольный амин 20 с использованием той же 3-стадийной последовательности, как описано в Схеме 1 (от спирта 8 к амину 11 путем преобразования в бромид с помощью PBR_3 или $\text{CBR}_4/\text{Ph}_3\text{P}$, вытеснения бромида с помощью NaN_3 и восстановления азиды с помощью Ph_3P /воды). Пиразоламин 20 подвергают реакции с соответствующим ацилирующим агентом 12 (напр., хлороформатом или 4-нитрофенилкарбонатом) с получением пиразол N-N карбамата 21. Затем галопиразолкарбамат 21 подвергают реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с соответствующим замещенным 4-гидроксиарил/гетероарилборонатом/бороновой кислотой 22 с получением соответствующего гидроксиарил/гидроксигетероарилпиразолкарбамата 23, который

затем подвергают реакции Мицунобу с 3-гидроксициклогексильовым сложным эфиром 6 с получением соответствующего пиразолоксициклоалкилового сложного эфира 13. Затем циклоалкиловый сложный эфир пиразол N-карбамата 13 переводят в N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильовые кислоты 15 и 16 той же синтетической последовательностью, что и описанная в Схеме 1.

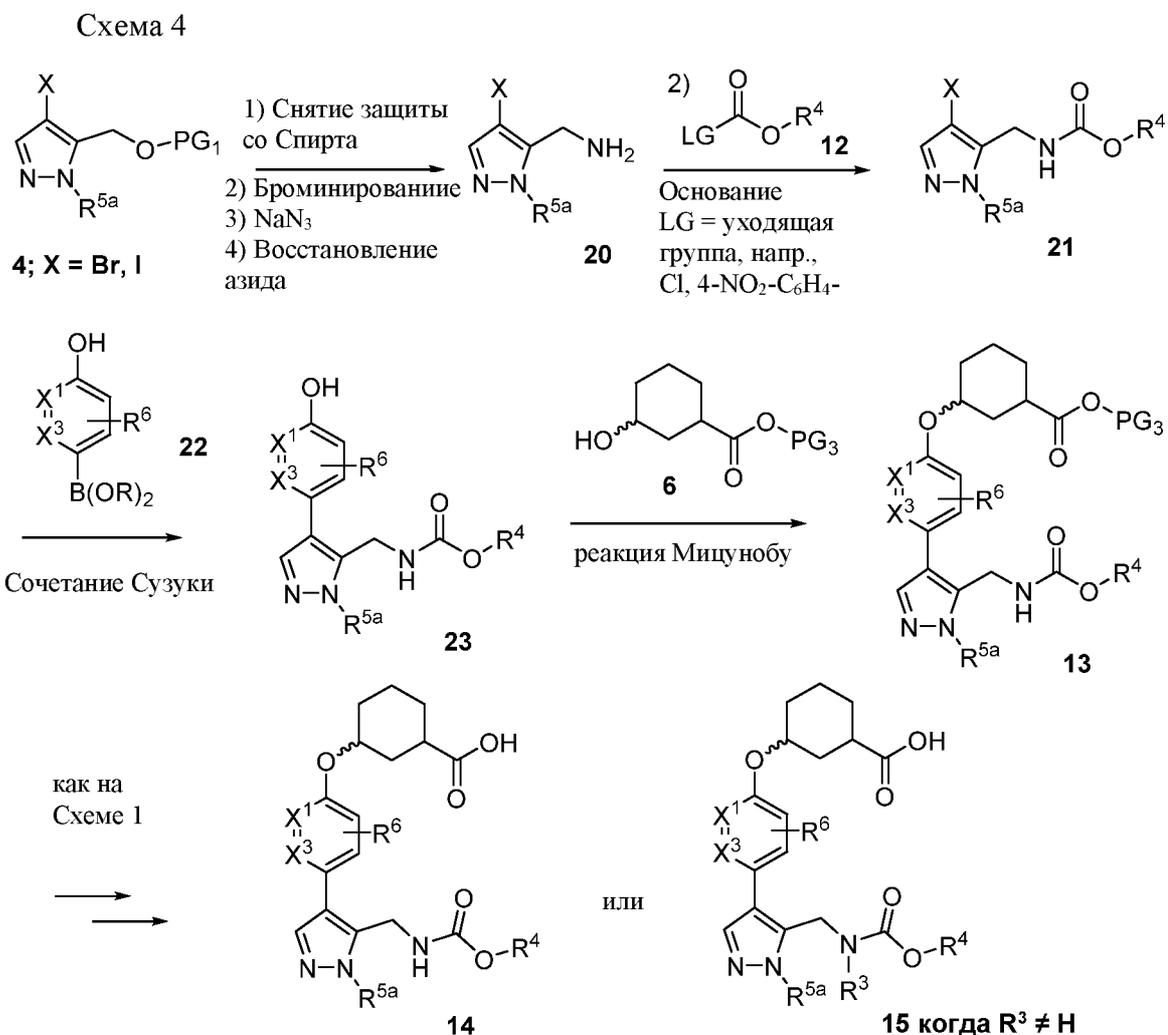


Схема 5 описывает синтез пиразол N-связанных карбаматциклогексильовых кислот 26 и 27 в Циклогексильовый сложный эфир пиразол-спирт 8 окисляют до пиразолкарбоновой кислоты 24 (напр., непосредственно в кислоту с помощью дихромата пиридиния или через 2-стадийную процедуру через альдегид [окисление по Сверну или периодинамом Десса-Мартина с последующим окислением с помощью NaClO_2 до кислоты, напр., Lindgren, В. О., *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888]). Перегруппировка Курциуса пиразоловой кислоты 24 в присутствии спирта R^4 -ОН приводит к пиразол NH-карбамату 25. Снятие защиты с циклогексильового сложного эфира пиразол NH-карбамата 25 приводит к пиразол NH-карбаматциклогексильовым кислотам 26.

Альтернативно, пиразол NH-карбаматциклогексильный сложный эфир 25 депротонируют с помощью соответствующего основания и подвергают реакции (как описано в Схеме 1) с алкил R^3 -галидом с получением пиразол N,N-диалкилкарбаматных кислот 26.

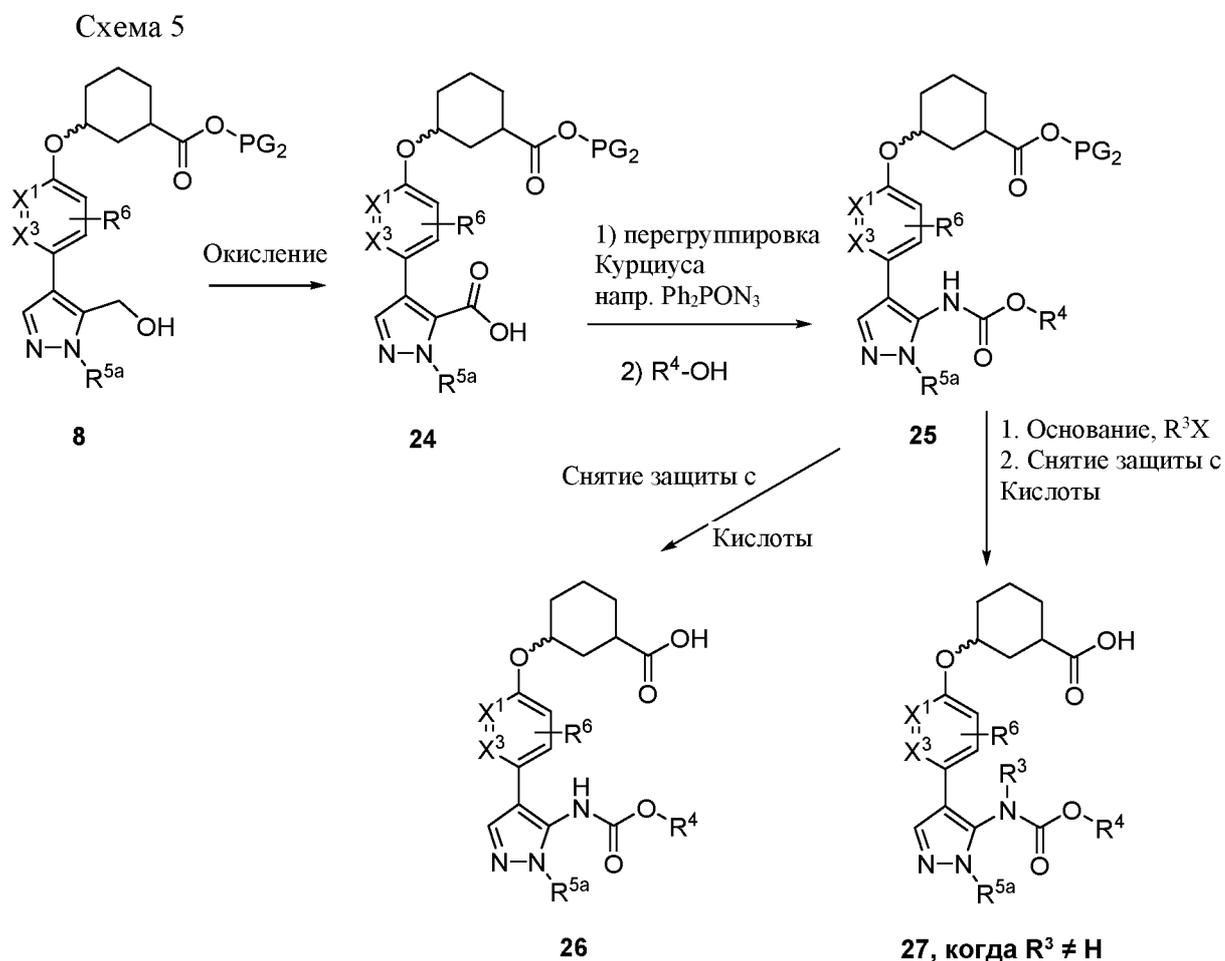


Схема 6 описывает синтез N-уреидопиразоларилокси циклогексильных кислот 30 и 32. Пиразоламин 12 подвергают реакции с карбамоилхлоридом 29 (полученным, напр., по реакции вторичного амина 28 с трифосгеном) с получением соответствующего уреидопиразолциклогексильного сложного эфира, с которого затем снимают защиту с получением уреидоизоксазолциклогексильных кислот 30. В комплементарном синтетическом пути изоксазоламин 12 подвергается реакции с трифосгеном с получением изоксазолкарбамоилхлорида 31, который подвергают реакции с первичным амином $R^3\text{-NH}_2$ (или со вторичным амином 28) с получением (после снятия защиты со сложного эфира) соответствующих N-алкилуреидопиразоларилоксициклогексильных кислот 32 (со вторичными аминами продуктами являются N,N'-диалкилуреидопиразолные кислоты 30). Альтернативно, пиразоламин 11 реагирует с

изоцианатами R^3NCO с образованием после снятия защиты сложного эфира N-алкилуридопиразолциклогексильных кислот 32.

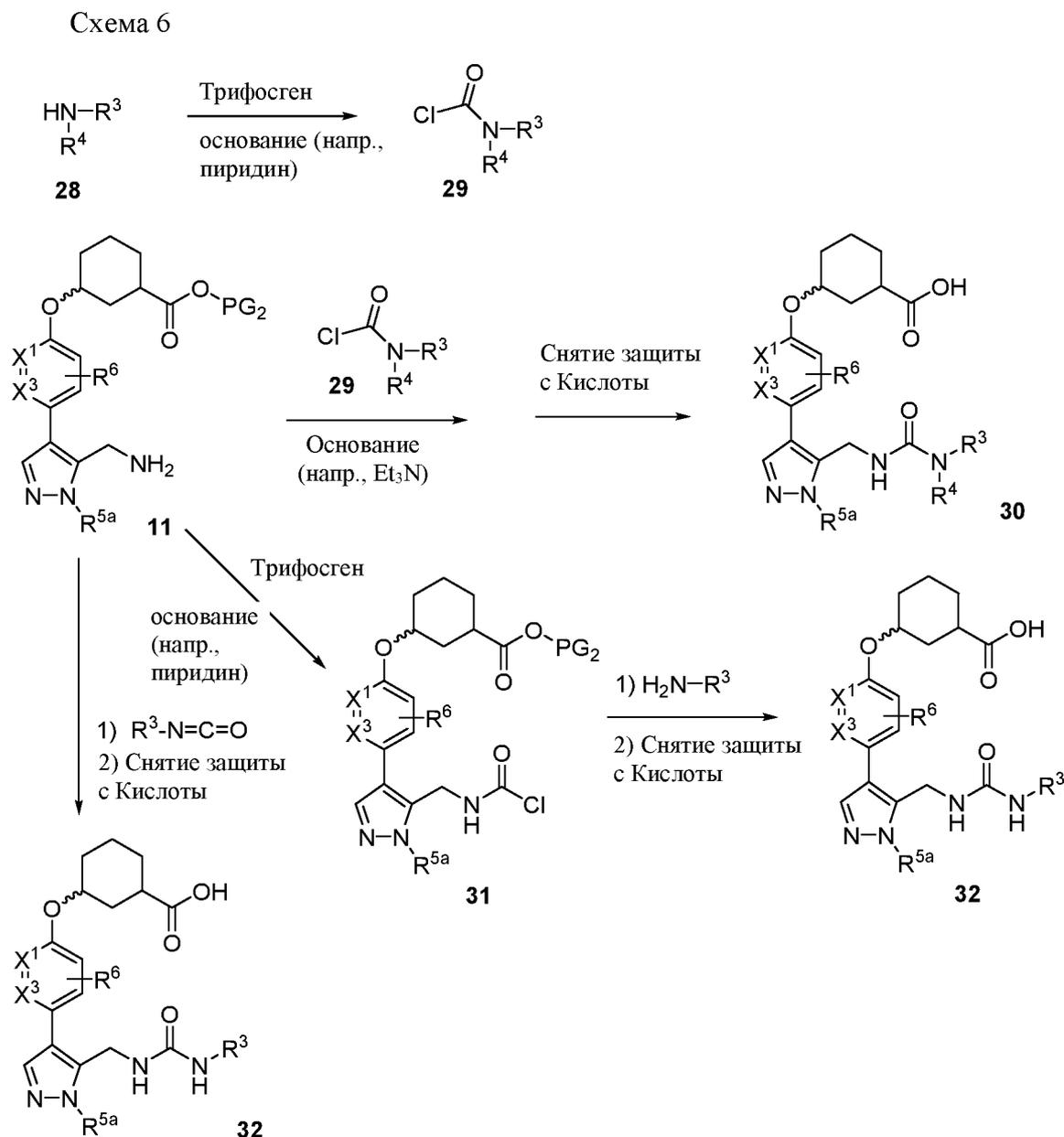
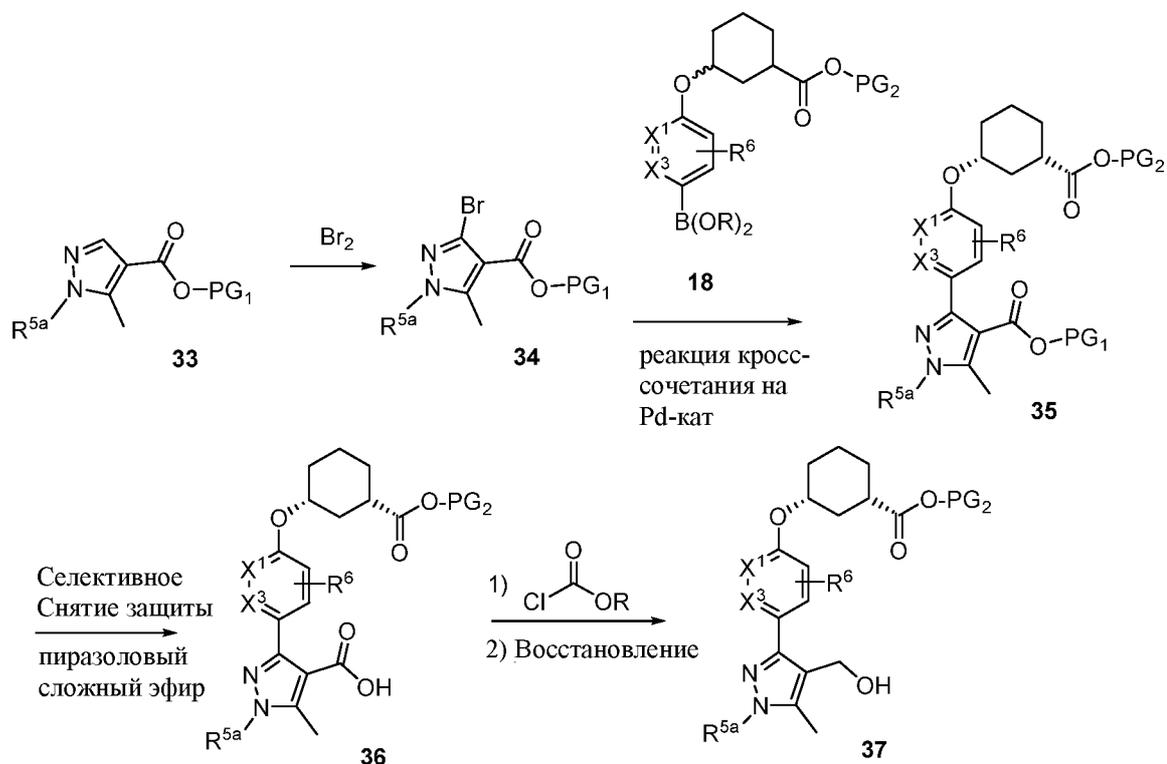
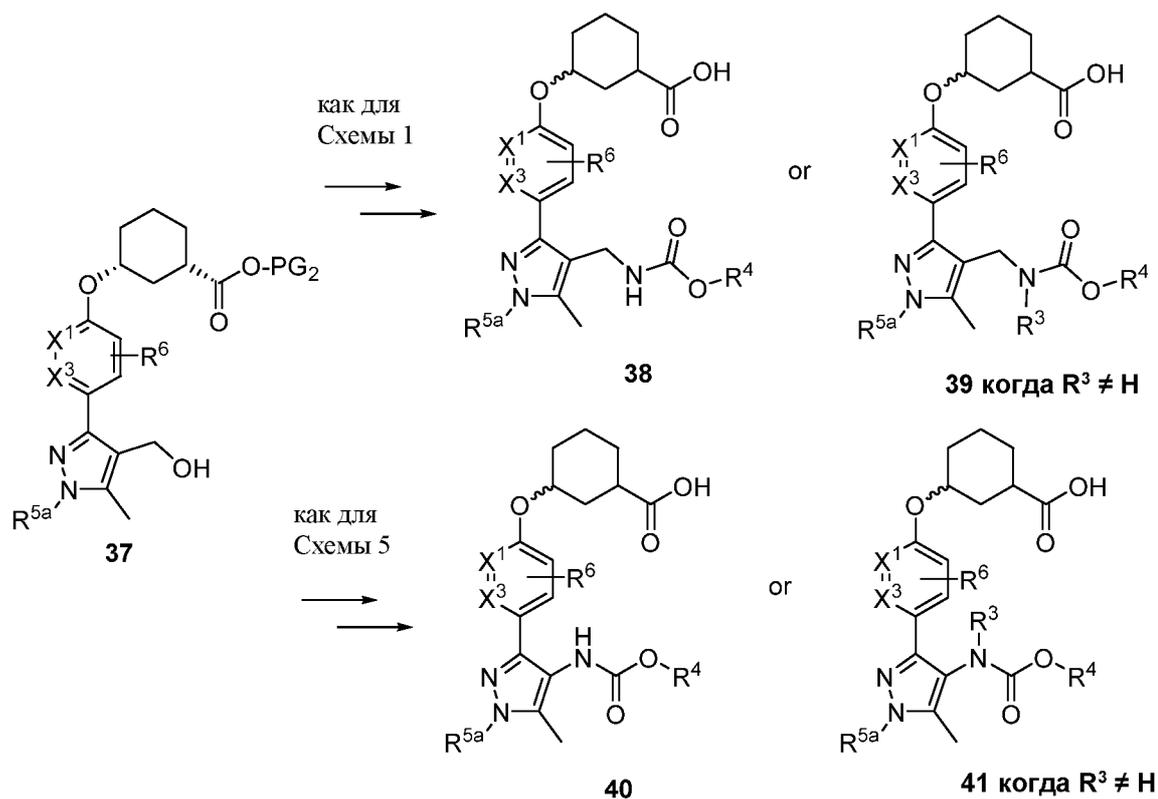


Схема 7 описывает синтез N-карбамоилпиразоларилоксициклогексильных кислот 38 и 39. Подходящим образом защищенный сложный эфир 1,5-диалкил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты 33 бромруют с образованием бромпиразола 34. Затем бромпиразол 34 подвергают реакции сочетания Сузуки-Мияуры с арил/гетероарилборонатом 18 (или соответствующей борной кислотой), с получением соответствующего пиразоларил/гетероарилоксициклоалкилового сложного эфира 35. Со сложного эфира пиразола 35 селективно снимают защиту до соответствующей пиразолкарбоновой кислоты 36, которая затем подвергается восстановлению (напр., 2-стадийной 1-rot

реакцией через реакцию с алкилхлороформатом с последующим низкотемпературным восстановлением с помощью NaBH_4 или непосредственно дибораном, как в Схеме 1) до соответствующего пиразольного спирта 37. Циклогексиловый сложный эфир-пиразольный спирт 37 затем преобразуют в пиразол-N-карбамоилциклогексиловые кислоты 38 и 39 той же синтетической последовательностью, как описано в Схеме 1. Альтернативно, циклогексиловый сложный эфир-пиразольный спирт 37 также затем преобразуют в пиразол-N-карбамат арилокси-циклогексиловые кислоты 40 и 41 той же синтетической последовательностью, как описано в Схеме 5.

Схема 7





VII. ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры предлагаются как иллюстративные, как частичный объем и частные варианты выполнения изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Аббревиатуры и химические символы имеют свои обычные и привычные значения, если не указано иное. Если не указано иное, описанные в настоящем документе соединения были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, описанных в настоящем документе, или могут быть получены с использованием таких же.

В соответствующих случаях реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® из EM. Для других реакций использовали растворители со степенью чистоты «реагент» или «ВЭЖХ». Если не указано иное, все коммерчески полученные реагенты использовали в том виде, в каком они были приобретены.

Микроволновые реакции проводили с использованием прибора Biotage Initiator мощностью 400 Вт в микроволновых реакционных сосудах при микроволновом (2,5 ГГц) облучении.

Для характеристики или очистки соединений по примерам использовали HPLC/MS и препаративные/аналитические методы HPLC.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги регистрируются в ppm от тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные ^1H ЯМР обычно сообщаются следующим образом: химический сдвиг, кратность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = кажущийся), константы связи (Гц) и интегрирование.

В примерах, где спектры ^1H ЯМР были получены в d_6 -DMSO, часто используется последовательность подавления сигнала воды. Эта последовательность эффективно подавляет сигнал воды и любые протонные пики в той же области, как правило, между 3,30-3,65 ppm, что будет влиять на общую интеграцию протонов.

Термин HPLC относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому прибору Shimadzu с одним из следующих методов:

HPLC-1: колонка Sunfire C18 ($4,6 \times 150$ мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем 3 мин удержание при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:воде (95:5)

pH Буфера TFA = 2,5; Скорость потока: 1 мл/мин; Длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-2: XBridge Phenyl ($4,6 \times 150$ мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем 3 мин удержание при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:воде (95:5)

pH Буфера TFA = 2,5; Скорость потока: 1 мл/мин; Длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм.

Подвижная Фаза: 30% EtOH-гептан (1:1) / 70% CO₂

Скорость потока = 40 мл/мин, 100 Бар, 35°C; Длина волны: 220 нм

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм;

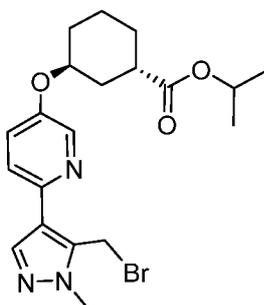
Подвижная Фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

Подвижная Фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

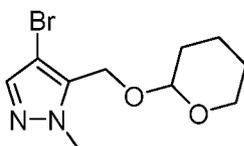
Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удержание 0,75-мин при 100% В; Расход: 1,11 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм;
 Подвижная Фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;
 Подвижная Фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;
 Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удержание 0,75-мин при 100% В; Расход: 1,11 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточный продукт 1. Изопропил транс-3-((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

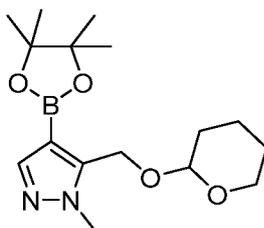


Промежуточный продукт 1А. 4-бром-1-метил-5-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол



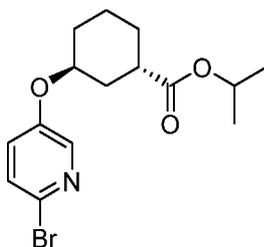
pTsOH.H₂O (0,050 г, 0,262 ммоль) добавляли в раствор (4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанола (1,0 г, 5,2 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (1,32 г, 15,7 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакции давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию охлаждали до 0°C и нейтрализовали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 7. Смесь разделяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл), а водный слой экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO₂; EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (1.40 g, 5.09 ммоль, выход 97 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 4.65 (dd, J = 4.1, 3.0 Гц, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (ddd, J = 11.6, 8.3, 3.1 Гц, 1H), 3.57 (dddd, J = 11.0, 5.0, 3.9, 1.4 Гц, 1H), 3.49 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 4H). LCMS, [M+H]⁺ = 275.1.

Промежуточный продукт 1В. 1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



Смесь Промежуточного соединения 1А (469 мг, 1,71 ммоль), КОАс (502 мг, 5,11 ммоль), бис(пинаколато)дибора (649 мг, 2,56 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин. Добавляли PdCl₂ (dppf) (125 мг, 0,170 ммоль) и реакцию снова дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при температуре 85°C в течение 10 ч, затем охлаждали до КТ. Смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом с получением сырого титульного соединения (717 мг, 0,890 ммоль, выход 52,2%) в виде желтого бесцветного масла. LCMS, [M+H]⁺ = 323.1.

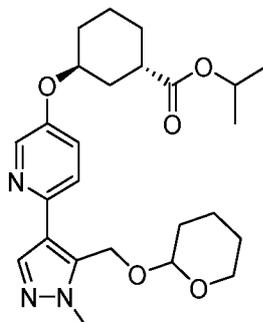
Промежуточное соединение 1С. изопропил транс-3-((6-бромпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К смеси 6-бромпиридин-3-ола (300 мг, 1,72 ммоль), (±)-цис-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (353 мг, 1,90 ммоль), Et₃N (0,264 мл, 1,90 ммоль) и Ph₃P (497 мг, 1,90 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (0,369 мл, 1,90 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, затем разделяли между EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (SiO₂; EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (255 мг, 0,745 ммоль, выход 43,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 3.1 Гц, 1H), 5.02

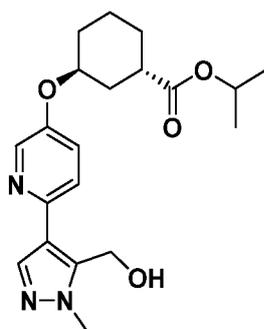
(hept, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.61 (dq, $J = 8.7, 5.3, 4.2$ Гц, 1H), 2.76 (tt, $J = 9.0, 4.4$ Гц, 1H), 2.03 - 1.51 (m, 8H), 1.24 (dd, $J = 6.3, 1.9$ Гц, 6H). LCMS, $[M+H]^+ = 342$.

Промежуточное соединение 1D. Изопропил транс-3-((6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения 1B (717 мг, 0,891 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1C (254 мг, 0,742 ммоль) и K_2HPO_4 (388 мг, 2,23 ммоль), прекатализатор 2-го поколения XPhos (29 мг, 0,037 ммоль) и воду (2 мл). Смесь дегазировали под вакуумом и продували Ar (3X). Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 24 ч, затем охлаждали до КТ и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой материал хроматографировали (12 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 12 мин) с получением титульного соединения (212 мг, 0,417 ммоль, выход 56,2%) в виде слегка желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 4.72 (dd, $J = 4.5, 3.0$ Гц, 1H), 4.65 (tq, $J = 5.5, 2.8$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (ddd, $J = 11.3, 7.9, 3.2$ Гц, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.80 (tt, $J = 9.8, 4.1$ Гц, 1H), 2.09 - 1.48 (m, 14H), 1.24 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Гц, 6H). LCMS, $[M+H]^+ = 458.1$.

Промежуточное соединение 1E. изопропил транс-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

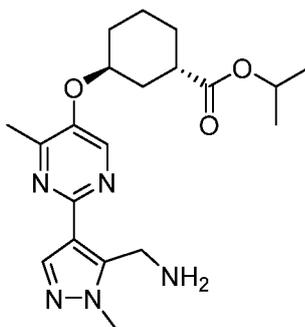


К раствору промежуточного соединения 1D (212 мг, 0,463 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (12 мг, 0,046 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, затем охлаждали до КТ, гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (2 мл) и концентрировали под вакуумом для удаления MeOH. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (4 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в Гексанах, 12 мин) с получением титульного соединения (75 мг, 0,201 ммоль, выход 43,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.95 (hept, *J* = 6.2 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (dq, *J* = 5.8, 2.8 Гц, 1H), 3.85 (3, 3H), 2.72 (tt, *J* = 9.0, 4.3 Гц, 1H), 1.99 - 1.46 (m, 8H), 1.17 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Гц, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 374.2.

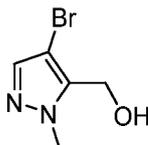
Промежуточное соединение 1

PBr₃ (0,040 мл, 0,426 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 1E (53 мг, 0,142 ммоль) в DME (1,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, затем охлаждали до 0°C и нейтрализовывали насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 7. Смесь разделяли между DCM (5 мл) и водой (3 мл), и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 3 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали (SiO₂; EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (55 мг, 0,126 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.04 (p, *J* = 6.2 Гц, 1H), 4.68 (tt, *J* = 5.5, 3.0 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Гц, 1H), 2.09 - 1.53 (m, 8H), 1.26 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Гц, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 436.0.

Промежуточное соединение 2. Изопропил (1*S*,3*S*)-3-((2-(5-(аминометил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат.

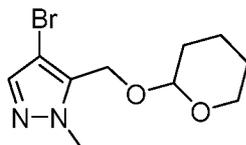


Промежуточное соединение 2А. (4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанол



Смесь 4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,4 ммоль) и $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$ (36,6 мл 1 М раствора в THF, 36,6 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 дней; в этот момент LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до КТ и осторожно гасили с помощью водн. 1н. HCl и перемешивали при КТ в течение 1 ч, после чего смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *под вакуумом*. Остаток хроматографировали (80 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах, 25 мин) с получением титульного соединения (3,60 г, 18,9 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193.0$.

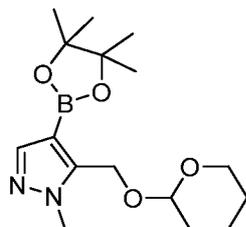
Промежуточное соединение 2В. 4-бром-1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-пиразол



p-TsOH.H₂O (0,050 г, 0,262 ммоль) добавляли к раствору при КТ Промежуточного соединения 2А (1,0 г, 5,23 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (1,32 г, 15,7 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C . Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь охлаждали до 0°C , нейтрализовали с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 до pH 7, и затем разделяли между DCM (10 мл) и H₂O (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали (40 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 14 мин) с

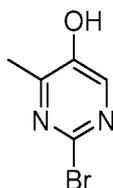
получением титульного соединения (1,4 г, 5,09 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 12.9$ Гц, 1H), 4.65 (dd, $J = 4.1, 3.0$ Гц, 1H), 4.58 (d, $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (ddd, $J = 11.6, 8.3, 3.1$ Гц, 1H), 3.57 (dddd, $J = 11.0, 5.0, 3.9, 1.4$ Гц, 1H), 3.49 (d, $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 4H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.1$.

Промежуточное соединение 2C. 1-Метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозол



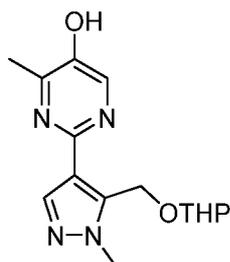
Ag энергично барботировали через перемешанную смесь Промежуточного соединения 2B (550 мг, 2,00 ммоль), KOAc (589 мг, 6,00 ммоль) и B_2Pin_2 (761 мг, 3,00 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в течение 5 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (163 мг, 0,20 ммоль), и реакционную смесь продували Ag, затем нагревали до 100°C в течение 16 ч; анализ LCMS через 16 ч показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл); полученную смесь энергично перемешивали. Органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 2D. 2-Бром-4-метилпиримидин-5-ол



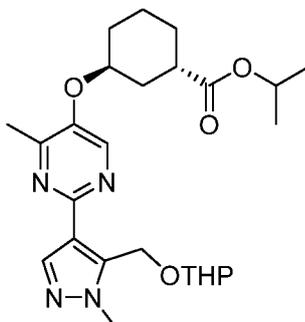
Смесь 2-хлор-4-метилпиримидин-5-ола (500 мг, 3,46 ммоль) и HBr (30 мас.% в HOAc; 3 мл) нагревали до 110°C в течение ночи, после чего LCMS показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем выливали на лед и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. Na_2CO_3 , водой и рассолом, затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (630 мг, 3,33 ммоль, выход 96%) в виде беловатого твердого вещества. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189.1$.

Промежуточное соединение 2E. 4-Метил-2-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-5-ол



Смесь бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (101 мг, 0,14 ммоль), Промежуточного соединения 2C (552 мг, 1,71 ммоль), Промежуточного соединения 2D (270 мг, 1,43 ммоль), водн. 2 М Na₂CO₃ (3,6 мл, 7,14 ммоль) в MeCN (7 мл) нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ, разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO₂, непрерывный градиент от 0% до 90% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения (250 мг, 0,82 ммоль, выход 58%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.85 (d, J=1.42 Гц, 1H), 8.14 (d, J=1.41 Гц, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (ddd, J = 11.33, 7.90, 3.08 Гц, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.74 (tt, J = 11.5, 3.67 Гц, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.50 (m, 13H), 1.20 (m, 6H). [M+H]⁺ = 305.1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.26 (d, J=11.9 Гц, 1H), 5.09 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.73 - 1.39 (m, 6H).

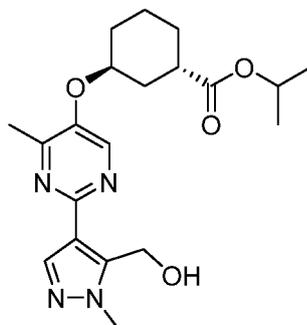
Промежуточное соединение 2F. Изопропил (1S,3S)-3-((4-метил-2-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанона) (435 мг, 1,73 ммоль), толуола (8 мл) и Cu₃P (0,43 мл, 1,73 ммоль) перемешивали при КТ в течение 30 мин, после чего последовательно добавляли Промежуточное соединение 2E (210 мг, 0,69

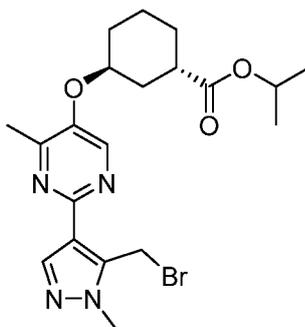
ммоль) и изопропил (1S,3R)-3-гидроциклогексан-1-карбоксилат (231 мг, 1,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 9 ч, после чего LC/MS указала на образование целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли CH₂Cl₂; смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Сырой маслянистый продукт хроматографировали (80 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 90% EtOAc/Hex в течение 25 мин, выдержка при 90% в течение 20 мин) с получением титульного соединения (190 мг, 0,40 ммоль, выход 58%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.51 (t, J = 6.90 Гц, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.88, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.72 (tt, J = 11.5, 3.67 Гц, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.50 (m, 7H), 1.20 (m, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 473.2.

Промежуточное соединение 2G. Изопропил (1S,3S)-3-((2-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



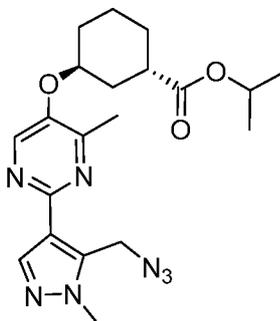
Раствор Промежуточного соединения 2F (190 мг, 0,40 ммоль) и PPTS (15 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (4 мл) нагревали в течение ночи при 60°C, затем охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт хроматографировали (40 г SiO₂, непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения (140 мг, выход 90%) в виде бежевого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 389.2.

Промежуточное соединение 2H. Изопропил (1S,3S)-3-((2-(5-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



PBr₃ (0,09 мл, 0,90 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного соединения 2G (140 мг, 0,36 ммоль) в DME (4 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи, затем охлаждали до 0°C и осторожно добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ для гашения реакции и pH доводили до ~7. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и H₂O (10 мл); водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (40 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 60% EtOAc:гексаны в течение 20 мин) с получением титульного соединения (140 мг, 0,31 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла. LCMS, [M+H]⁺ = 453.0.

Промежуточное соединение 2I. Изопропил (1S,3S)-3-((2-(5-(азидометил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпириимидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



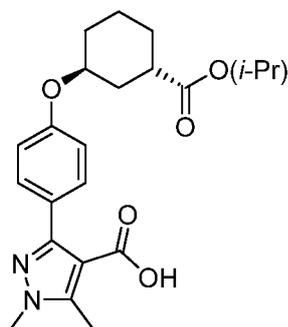
К раствору Промежуточного соединения 2H (500 мг, 1,11 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN₃ (72 мг, 1,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч; в этот момент анализ LCMS показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разделяли между EtOAc и водой (по 10 мл каждого) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (24 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 12 мин) с получением титульного соединения (368 мг, 0,890 ммоль, выход 80%) в виде бесцветного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 414.3. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.25 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 (dp, $J = 5.2, 2.7$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (tq, $J = 8.0, 4.1$ Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.15 - 1.57 (m, 8H), 1.27 (dd, $J = 6.3, 2.5$ Гц, 6H).

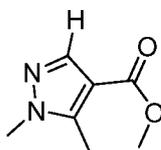
Промежуточное соединение 2

Раствор Промежуточного соединения 2I (128 мг; 0,31 ммоль) и Ph_3P (81 мг, 0,31 ммоль) в THF (2 мл) и H_2O (0,7 мл) перемешивали при КТ в течение ночи; в этот момент анализ LCMS показал, что реакция была завершена. Добавляли EtOAc/воду и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *под вакуумом*. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH в CH_2Cl_2 в течение 20 мин; расход = 30 мл/мин) с получением титульного соединения (97 мг, 0,25 ммоль, выход 81%) в виде светло-коричневого масла. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388.2$.

Промежуточное соединение 3. 3-(4-(((1S,3S)-3-(изопропоксикарбонил)циклогексил)окси)фенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

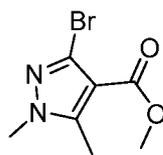


Промежуточное соединение 3A. Метил 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат



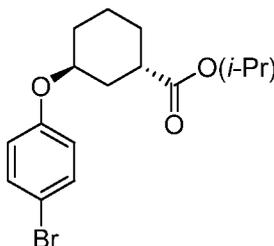
К охлажденному до 0°C раствору 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,14 ммоль) в DCM/MeOH (по 7 мл каждый) добавляли 2 М TMSCHN_2 в гексане (4,28 мл, 8,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи, после чего концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением титульного соединения (900 мг, 5,84 ммоль, выход 82%). LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 155.2$.

Промежуточное соединение 3B. Метил 3-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



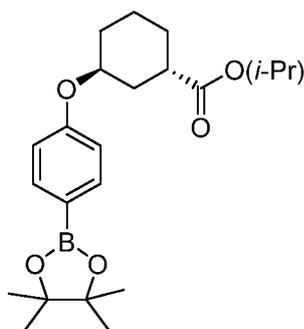
К раствору Промежуточного соединения 3A (1,10 г, 7,14 ммоль) в MeCN (14,3 мл) добавляли HOAc (4,1 мл, 71,4 ммоль) и Br₂ (0,44 мл, 8,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем промывали насыщ. водн. тиосульфатом натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением титульного соединения (400 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.79 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 3H).

Промежуточное соединение 3C. Изопропил (1S,3S)-3-(4-бромфенокси)циклогексан-1-карбоксилат



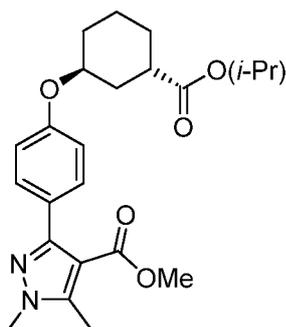
К раствору 4-бромфенола (500 мг, 2,89 ммоль) и изопропил (1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (538 мг, 2,89 ммоль) в толуоле (5,8 мл) последовательно по каплям добавляли Вu₃P (2,20 мл, 8,67 ммоль) и (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанол) (2,20 г, 8,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ. К смеси добавляли гексан (6 мл); осаждалось белое твердое вещество, которое отфильтровывали. Фильтрат концентрировался под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением титульного соединения (400 мг, 1,17 ммоль, выход 40,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.19 - 1.04 (m, 6H).

Промежуточное соединение 3D. Изопропил (1S,3S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоксилат



К смеси промежуточного соединения 3С (1,3 г, 3,8 ммоль), биспинаколатодиборона (1,5 г, 5,8 ммоль), КОАс (1,15 г, 12 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли прекатализатор G2 Xphos Pd (76 мг, 0,096 ммоль) при КТ. Смесь нагревали при 80°С в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением титульного соединения (1,00 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 12H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 6H).

Промежуточное соединение 3Е. Метил 3-(4-(((1S,3S)-3-(изопропоксикарбонил)циклогексил)окси)фенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат



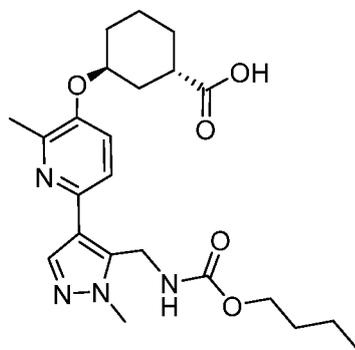
Смесь Промежуточного соединения 3D (32 мг, 0,082 ммоль), Промежуточного соединения 3В (19 мг, 0,082 ммоль) и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (7 мг, 8 мкмоль) в MeCN (1 мл) и воде (0,05 мл) перемешивали при 100°С в микроволновом реакторе в течение 1 ч и затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл); объединенные органические слои промывали водой и рассолом (по 50 мл каждый), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой

продукт хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением титульного соединения (20 мг, 0,048 ммоль, выход 59,2%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.08 - 6.85 (m, 2H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 6H).

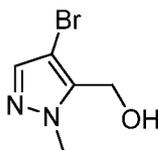
Промежуточное соединение 3

Смесь Промежуточного соединения 3E (60 мг, 0,145 ммоль) и LiI (97 мг, 0,724 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при температуре 180°C в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка C18 30 x 100 мм; детектирование при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + 2 мин время удерживания при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением титульного соединения (20 мг, 0,050 ммоль, выход 34,5%). LCMS, [M + H]⁺ = 401.2.

Пример 1. (1S,3S)-3-((6-(5-(((Бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота



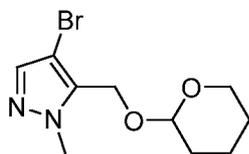
1A. (4-Бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанол



Смесь 4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,4 ммоль) и комплекса ВН₃.ТНФ (36,6 мл, 36,6 ммоль, 1,0 М в ТНФ) в ТНФ (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 дней, затем охлаждали до КТ и осторожно гасили 1н. водн. НСl. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3X).

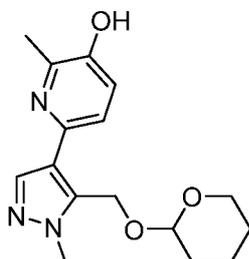
Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO₂; 25 мин непрерывного градиента от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения (3,60 г, 18,9 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M + H]⁺ = 193.0.

1B. 4-Бром-1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол



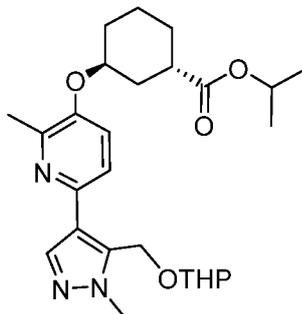
К раствору 1A (3,60 г, 18,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (3,44 мл, 37,7 ммоль) и PPTS (0,24 г, 0,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Летучие вещества удаляли под вакуумом и сырой продукт хроматографировали (120 г SiO₂; 25 мин непрерывного градиента от 0-80% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения (4,80 г, 17,5 ммоль, выход 93%) в виде прозрачного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 277.1.

1C. 2-Метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ол



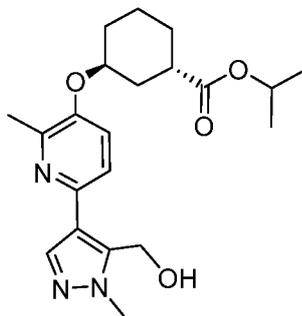
К дегазированному раствору 1B (1,0 г, 3,63 ммоль), В₂(ОН)₄ (0,65 г, 7,27 ммоль) и KOAc (0,71 г, 7,27 ммоль), этиленгликолю (0,61 мл, 10,9 ммоль) в EtOH (18 мл) добавляли лиганд XPhos (2 мг, 3,6 мкмоль) и катализатор 2-го поколения XPhos Pd (6 мг, 7,3 мкмоль). Реакционную колбу продували Ar, герметизировали и перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли K₃PO₄ (1,54 г, 7,27 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 30 мин, после чего добавляли 6-бром-2-метилпиридин-3-ол (1,03 г, 5,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. Остаток разделяли между EtOAc и водой; водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, а объединенные органические слои высушивали (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт хроматографировали (120 г SiO₂; непрерывный градиент в течение 20 мин от 0-100% EtOAc в Гексанах) с получением титульного соединения (0,37 г, 1,20 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M + H]⁺ = 304.3.

1D. (1S,3S)-Изопропил 3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



В колбу под давлением добавляли (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (0,50 г, 1,98 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и Вu₃P (0,49 мл, 1,98 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 30 мин, после чего добавляли (1S,3R)-изопропил 3-гидроксициклогексанкарбоксилат (синтезированный по методике, описанной в US2007/0197788A1; 0,22 г, 1,19 ммоль) и 1C (0,20 г, 0,659 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70-80°C в течение 2 ч, после чего LC/MS указала на образование целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между EtOAc/H₂O. Органический слой фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в Гексанах в течение 15 мин, удерживание при 50% в течение 10 мин) с получением титульного соединения (172 мг, 0,365 ммоль, выход 55,3%) в виде прозрачного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 472.3.

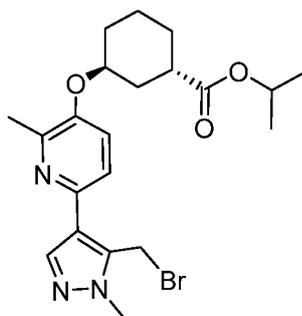
1E. (1S, 3S)-изопропил 3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору 1D (170 мг, 0,360 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли PPTS (14 мг, 0,054 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между насыщ. водн. NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2X0. Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили

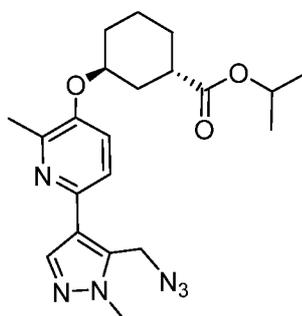
(MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (40 г SiO₂; 25 мин. непрерывный градиент от 0-90% EtOAc в Гексанах) с получением титульного соединения (0,103 г, выход 74%) в виде бесцветного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 388.2.

1F. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



PBr₃ (0,06 мл, 0,665 ммоль) добавляли к раствору 1E (103 мг, 0,266 ммоль) в DME (2,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, затем охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 7. Смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 60% EtOAc в гексанах в течение 15 мин) с получением титульного соединения (96 мг, 0,213 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

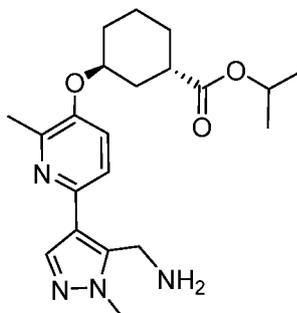
1G. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-(азидометил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору 1F (96 мг, 0,213 ммоль) в DMF (1,8 мл) добавляли NaN₃ (35 мг, 0,533 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, после чего анализ LCMS показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между EtOAc и водой и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *под вакуумом* с

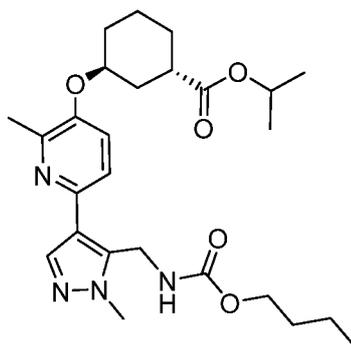
получением сырого титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS, $[M + H]^+ = 413.2$.

1H. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору сырого 1G из вышеуказанной реакционной смеси в THF (1,5 мл) и H₂O (0,50 мл) добавляли Ph₃P (62 мг, 0,234 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего анализ LCMS показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (8 г SiO₂; 100% EtOAc в течение 10 мин, а затем непрерывный градиент от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 20 мин; расход = 30 мл/мин) с получением титульного соединения (63 мг, 0,163 ммоль, выход 77%) в виде бежевого масла. LCMS, $[M + H]^+ = 387.2$.

1I. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору 1H (12 мг, 0,031 ммоль) в EtOAc (0,3 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (0,3 мл) добавляли бутилхлороформиат (0,02 мл, 0,155 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом с получением сырого титульного соединения. LCMS $[M + H]^+ = 487.2$.

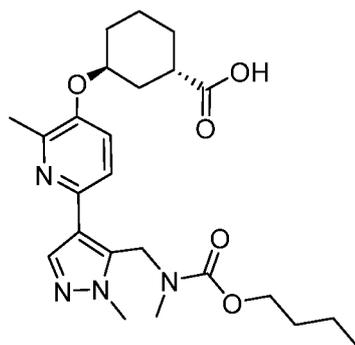
Пример 1

К вышеуказанному сырому продукту 1I добавляли THF (0,8 мл)/H₂O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H₂O (7 мг, 0,155 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом и разбавляли H₂O (5 мл). Смесь доводили 1н. водн. HCl до pH ~5 и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом* с получением сырого титульного соединения, которое очищали препаративной LC/MS: Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; Предохранительная Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы 5 мкм; Подвижная Фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Подвижная Фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем 5 мин. удерживание при 100% В; Расход: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили центробежным испарением с получением титульного соединения (7,4 мг, 0,016 ммоль, выход 52 %). LCMS [M + H]⁺ = 445.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.73 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.05 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.14 (d, J=4.6 Гц, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.20 (br. s., 3H), 1.96 - 1.40 (m, 8H).

HPLC-4: RT = 1,33 мин; HPLC-5: RT = 1,69 мин; чистота = 99%.

hLPA1 IC₅₀ = 28 нМ.

Пример 2. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота

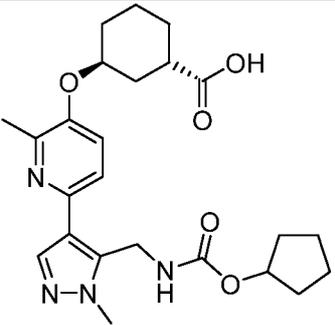


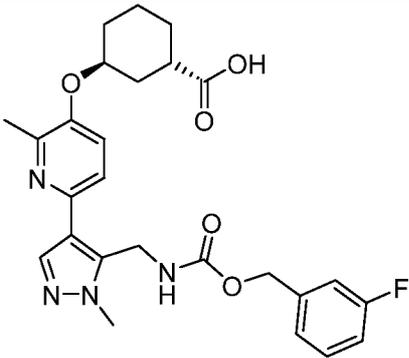
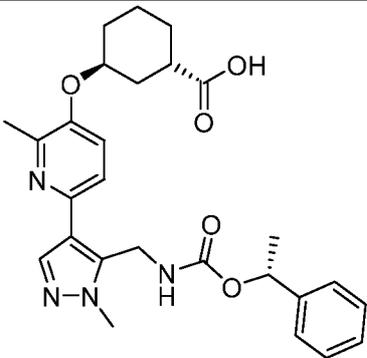
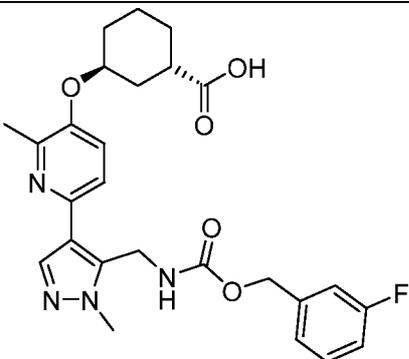
К охлажденному до 0°C раствору из Примера 1 (4,4 мг, 9,90 мкмоль) в DMF (0,2 мл) под N₂ добавляли NaN (3 мг 60% дисперсии в масле, 0,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли MeI (2 мкл, 0,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, после чего LCMS показала, что исходный материал полностью исчез. Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаток растворяли в THF (0,8 мл)/H₂O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл). LiOH·H₂O (2 мг, 50 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи,

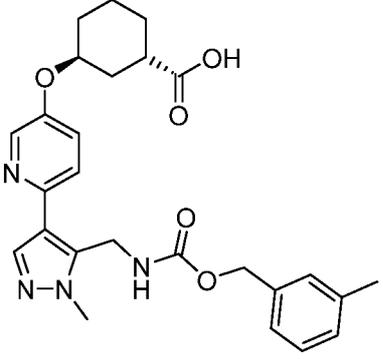
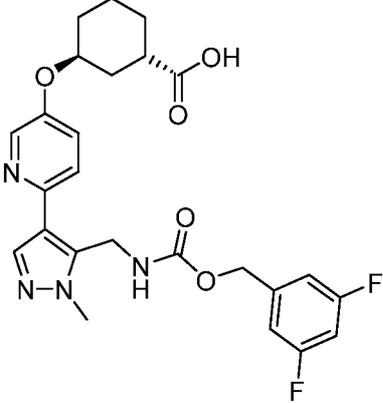
и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли H₂O (5 мл) и водную смесь доводили с помощью 1н. водн. HCl до pH ~5 и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом* с получением сырого продукта, который очищали препаративной LC/MS: Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; Предохранительная Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы 5 мкм; Подвижная Фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Подвижная Фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем 5 мин удержание при 100% В; Расход: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили центробежным испарением с получением титульного соединения (2 мг, 4 мкмоль, выход 40%). LCMS [M + H]⁺ = 459.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 6.99 (d, J=6.4 Гц, 2H), 5.04 (br. s., 2H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.94 - 1.40 (m, 8H). HPLC-4: RT = 1,20 мин; HPLC-5: RT = 1,42 мин; чистота = 99%. hLPA₁ IC₅₀ = 49 нМ.

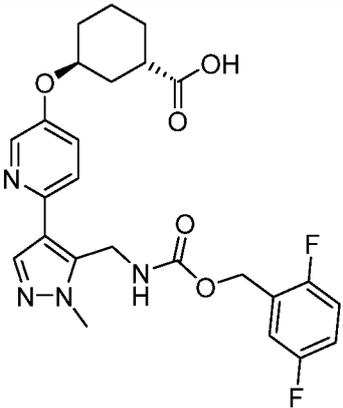
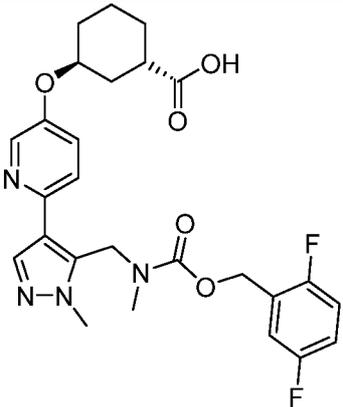
Примеры, приведенные в Таблице 1 ниже, были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными для получения Примеров 1 и 2.

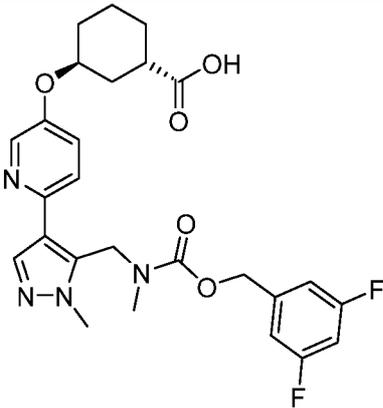
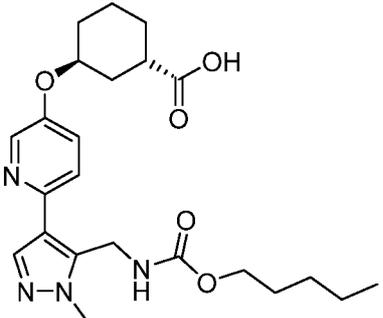
Таблица 1

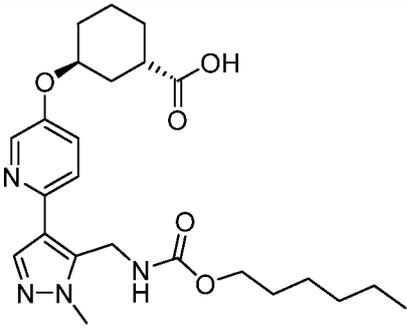
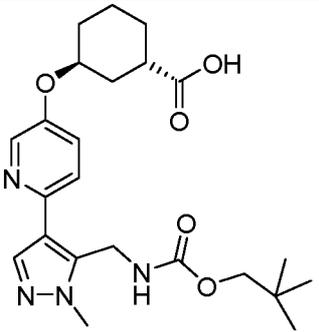
Прим. #	Структура и Название	Аналитические и Биологические Данные	Способ
3	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS [M + H]⁺ = 457.2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.74 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.40 Гц, 2H), 5.02-5.03 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.57 (d, J = 8.00 Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.56-1.84 (m, 12H); hLPA₁ IC₅₀ = 310 нМ.</p>	Пример 1

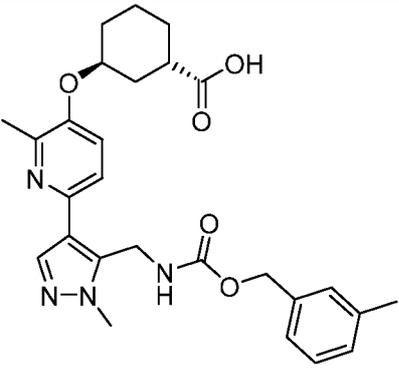
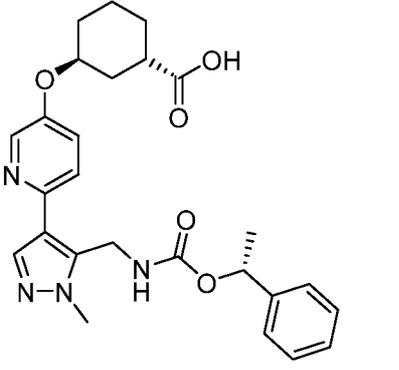
4	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 497.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.74-7.49 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 нМ.</p>	Пример 1
5	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтоксикарбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 493.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.73 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 7H), 4.57-4.60 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 5.60$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 нМ.</p>	Пример 1
6	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-дифторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 515.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.74 (d, $J = 6.00$ Гц, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77-7.48 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.78-2.79 (m, 2H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H),</p>	Пример 1

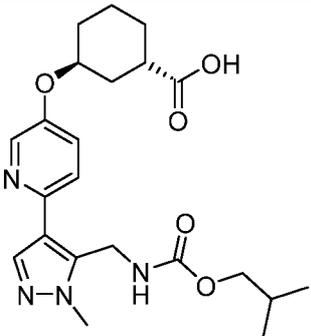
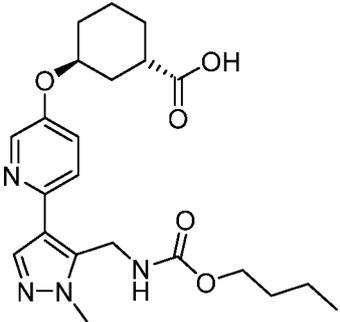
	метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	1.81-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 7 нМ.	
7	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((3-метилбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 493.3; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.25 (br. S., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (br. S., 1 H), 7.40 (br. S., 1 H), 7.10 - 7.27 (m, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 5.05 (br. S., 2 H), 4.72 (br. S., 1 H), 3.80 (br. S., 3 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.82 - 1.98 (m, 3 H), 1.55 - 1.80 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 280 нМ.	Пример 1; через Промежуточное соединение 1
8	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-дифторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 501.3; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.30 (d, J=3.01 Гц, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.53 Гц, 1 H), 7.43 (dd, J=8.78, 2.76 Гц, 1 H), 6.82 - 6.96 (m, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 4.74 (br. s., 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.55 - 1.83 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 111 нМ.	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

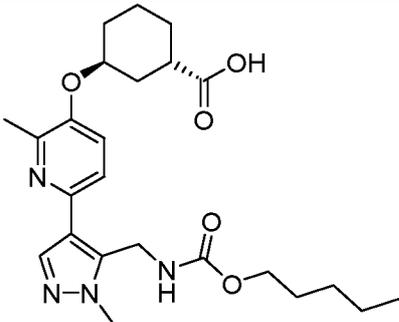
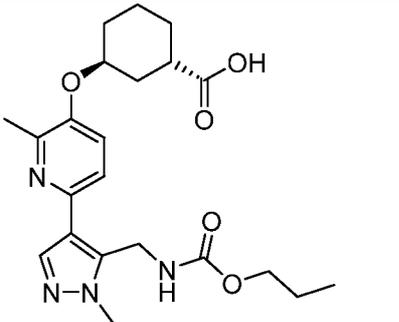
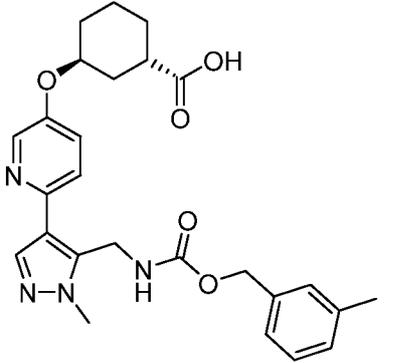
9	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((((2,5-дифторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 501.3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.30 (d, $J = 2.80$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9.04$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=6.53$ Гц, 1H), 7.02 - 7.19 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.70-7.80 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.78 - 2.84 (m, 1H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 2.01 (m, 3H), 1.55 -1.83 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 71 нМ.</p>	<p>Пример 1; через Промежуточное соединение 1</p>
10	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((((2,5-дифторбензил)окси)карбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 515.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.26 (d, $J = 2.00$ Гц, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.41 (dd, $J = 2.80, 8.80$ Гц, 1H), 7.06 - 7.20 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.07 (br. s., 2H), 4.74 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 3H), 2.74 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.01- 2.12 (m, 1H), 1.83 -1.98 (m, 3H), 1.57 -1.82 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 1664 нМ.</p>	<p>Пример 2; через Промежуточное соединение 1</p>

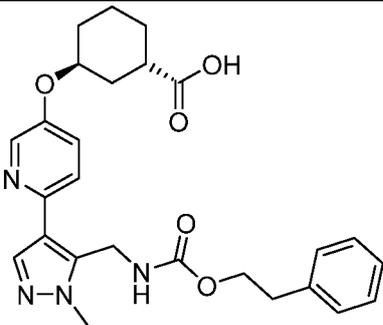
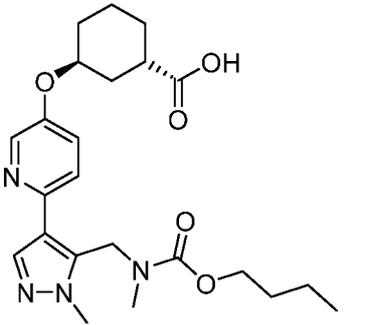
11	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((3,5-дифторбензил)окси)карбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 515.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, $J = 2.80, 8.60$ Гц, 1H), 7.03-7.20 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.57 - 1.82 (m, 4 H); hLPA₁ IC₅₀ = 703 нМ.</p>	Пример 2; через Промежуточное соединение 1
12	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 445.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, $J=2.93$ Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.80$ Гц, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.68, 3.06$ Гц, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.04 (t, $J=6.72$ Гц, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.75 - 2.89 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.84 - 2.02 (m, 3 H), 1.51 - 1.84 (m, 6 H), 1.33 (br. s., 4 H), 0.86 - 0.95 (m, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 16 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

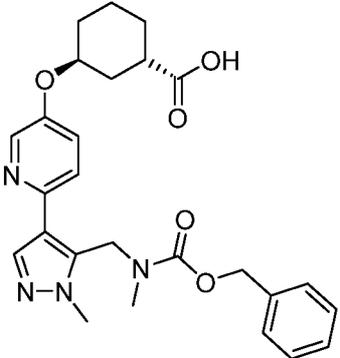
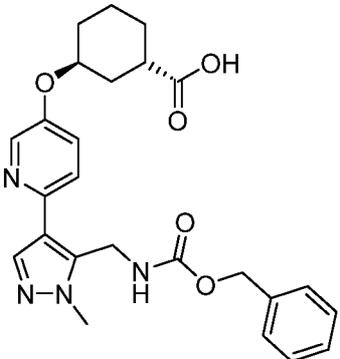
13	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459.1$;</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.29 (d, $J=2.80$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.80$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J=8.40$ & 2.80 Гц, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.59 (d, $J=5.20$ Гц, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 1.70 - 2.00 (m, 4H), 1.45 - 1.70 (m, 6H), 1.15 - 1.30 (m, 6H), 0.83 (t, $J=7.2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 834 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1
14	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-((неопентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 445.1$</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.33 (d, $J=2.45$ Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.80$ Гц, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.80$, 2.93 Гц, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.57 - 1.86 (m, 4 H), 0.92 (s, 9 H). hLPA₁ IC₅₀ = 207 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

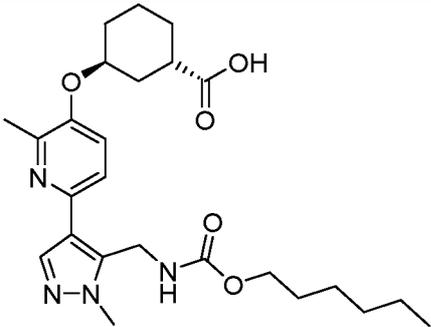
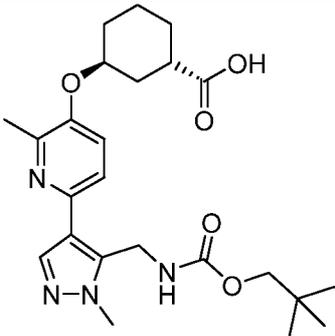
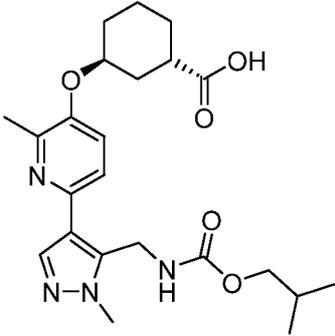
15	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 493.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.83 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 9.60$ Гц, 1H), 4.76-4.78 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 5H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 2 нМ.</p>	Пример 1
16	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 479.3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.32 (d, $J = 2.93$ Гц, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.80$ Гц, 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.44$, 2.81 Гц, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 5 H), 5.73 (q, $J = 6.40$ Гц, 1H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.62 (br. s., 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 3 H), 1.57 - 1.85 (m, 4 H), 1.49 (d, $J = 6.11$ Гц, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

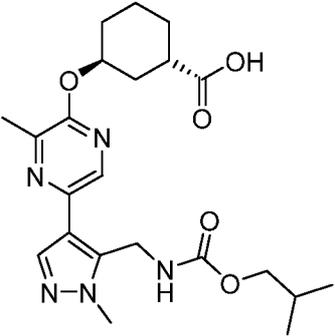
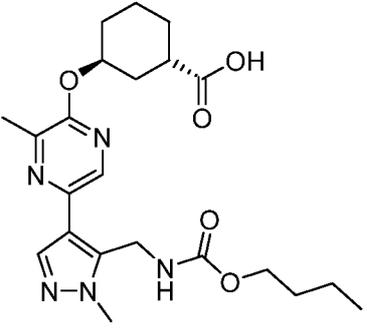
17	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 431.3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, $J=2.93$ Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.56$ Гц, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.68$, 3.06 Гц, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.63 (br. s., 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.83 (d, $J=6.60$ Гц, 2 H), 2.75 - 2.89 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 4 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H), 0.91 (d, $J=6.60$ Гц, 6 H); hLPA₁ IC₅₀ = 1637 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1
18	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 431.3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, $J=2.45$ Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.58 (d, $J=8.80$ Гц, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.68$, 2.81 Гц, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.04 (t, $J=6.60$ Гц, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 2.02 (m, 3 H), 1.51 - 1.85 (m, 6 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 0.94 (t, $J=7.46$ Гц, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 325 нМ.</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

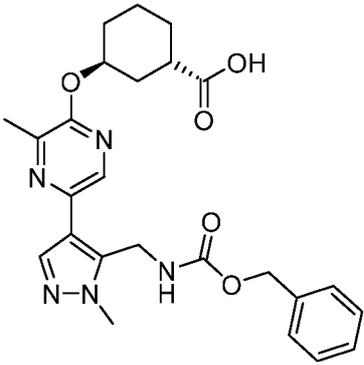
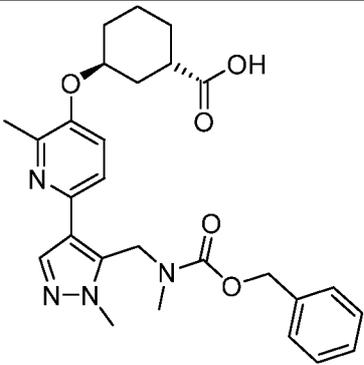
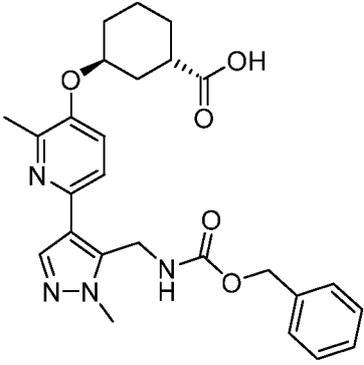
19	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 459.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 4.77-4.77 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 6.40$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.31-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.80$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 4 нМ.</p>	Пример 1
20	 <p>(1S,3S)-3-((пропоксикарбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 431.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.39 (q, $J = 8.40$ Гц, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 6.40$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 6H), 0.97 (t, $J = 7.20$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 275 нМ.</p>	Пример 1
21	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((3-метилбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 477.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, $J = 3.01$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.03$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 6.53$ Гц, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 7.16 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.70-4.80</p>	Пример 1; через Промежуточное соединение 1

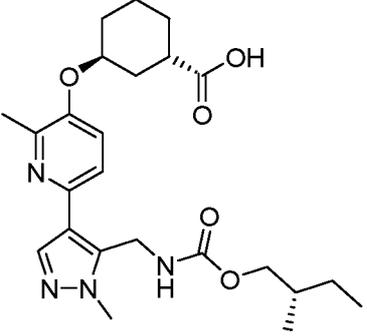
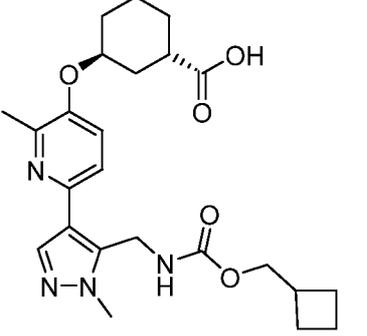
	метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	(m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.01- 2.11 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 3 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H). hLPA ₁ IC ₅₀ = 182 нМ.	
22	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((фен-этоксикарбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 479.2; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.29 (d, J=3.01 Гц, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57 (d, J=9.04 Гц, 1 H), 7.44 (dd, J=8.53, 3.01 Гц, 1 H), 7.12 - 7.29 (m, 5 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.58 (s, 3 H), 4.23 (t, J=7.03 Гц, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.87 (t, J=6.78 Гц, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.00 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.55 - 1.83 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 355 нМ.	Пример 1; через Промежуточное соединение 1
23	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 445.1; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12.18 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=2.80 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=8.40 & 2.80 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.03 (t, J=6.40 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.70 - 2.00	Пример 2; через Промежуточное соединение 1

		(m, 4H), 1.45 -1.70 (m, 6H), 1.30 -1.40 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.20$ Гц, 3H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 243 нМ.	
24	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 479.2; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.39 (d, $J=9.54$ Гц, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.70 - 4.78 (m, 1 H), 3.80 (br. s., 3 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.82 - 2.10 (m, 4 H), 1.56 -1.82 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 204 нМ.	Пример 2; через Промежу точное соедине ие 1
25	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 465.2; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.29 (d, $J = 2.40$ Гц, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (d, $J=8.53$ Гц, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.31 (br. s, 5 H), 5.07 (s, 2 H), 4.72 - 4.78 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.71 - 2.89 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 1.84 - 2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 20 нМ.	Пример 1; через Промежу точное соедине ие 1

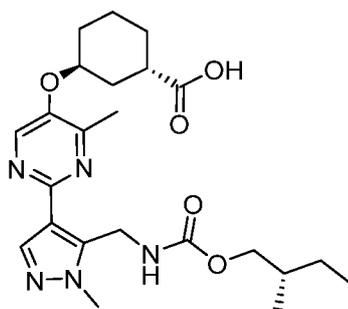
26	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((гексилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 473.2$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, $J = 8.80$ Гц, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 10.00$ Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 4H), 1.63-1.79 (m, 6H), 1.3-1.33 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 8.00$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 нМ.</p>	Пример 1
27	 <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((неопентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 459.1$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, $J = 8.80$ Гц, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 4H), 0.90 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 22 нМ.</p>	Пример 1
28	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 445.2$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, $J = 8.80$ Гц, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 6.40$ Гц, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H),</p>	Пример 1

	пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	1.86-1.90 (m, 4H), 1.63-1.77 (m, 4H), 0.90 (d, $J=6.40$ Гц, 6H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 29 нМ.	
29	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 446.4; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) d ppm 8.21 (d, $J=0.40$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (d, $J=6.53$ Гц, 2 H), 2.66 - 2.87 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.13 - 2.31 (m, 1 H), 1.91- 2.06 (m, 2 H), 1.48 -1.90 (m, 6 H), 0.90 (d, $J=6.53$ Гц, 6 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 1197 нМ.	Пример 1
30	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 446.4; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.21 (d, $J=0.40$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.03 (t, $J=6.53$ Гц, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.71- 2.85 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.49 -1.91 (m, 7 H), 1.25 -1.44 (m, 2 H), 0.91 (t, $J=7.53$ Гц, 3 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 283 нМ.	Пример 1

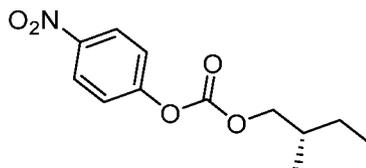
31	 <p>(1S,3S)-3-(((5-(5- (((бензилокси)карбонил)амино)метил)- 1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3- метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 480.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 5.46 (br. s., 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.71- 2.86 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 1.91- 2.06 (m, 2 H), 1.51-1.90 (m, 5 H); hLPA₁ IC₅₀ = 29 нМ.</p>	Пример 1
32	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5- (((бензилокси)карбонил)(метил)амино) метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2- метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан- 1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 493.2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.73 (br. S., 1 H), 7.23 - 7.54 (m, 7 H), 5.16 (s, 2 H), 5.09 (br. S., 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 3.82 (br. S., 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.63 - 2.81 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.90-2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.81 (m, 4 H); hLPA₁ IC₅₀ = 211 нМ.</p>	Пример 2
33	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5- (((бензилокси)карбонил)амино)метил)- 1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2- метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан- 1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 479.1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.25 - 7.44 (m, 7 H), 5.08 (s, 2 H), 4.75 - 4.79 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 1.83</p>	Пример 1

	метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	- 2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.82 (m, 4 H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 13 нМ.	
34	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((S)-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 459.0; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.61- 7.51 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 5H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (br. s., 3H), 1.90 -1.00 (m, 11H), 0.86 - 0.76 (m, J=6.1 Гц, 6H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 20 нМ.	Пример 1
35	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	LCMS [M + H] ⁺ = 456.9; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.59 (d, J=4.9 Гц, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01-1.41 (m, 15H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 10 нМ.	Пример 1

Пример 36. (1S,3S)-3-((4-метил-2-(1-метил-5-((((S)-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



36A. (S)-2-метилбутил(4-нитрофенил)карбонат



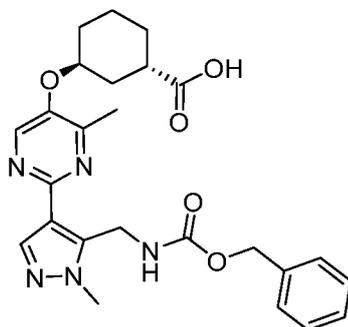
К раствору (S)-2-метилбутан-1-ола (400 мг, 4,54 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (1,37 г, 6,8 ммоль) в THF (8 мл) добавляли пиридин (1,1 мл, 13,6 ммоль) при КТ. Образовывалось белое твердое вещество. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч, затем концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт очищали хроматографией (24 г SiO₂, непрерывный градиент от 0 до 20% EtOAc в гексанах в течение 12 мин) с получением титульного соединения (1,1 г, 4,34 ммоль, выход 96%) в виде слабо окрашенного твердого вещества. LCMS, [M + Na]⁺ = 480.3. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.42 - 8.16 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 10.4, 6.0 Гц, 1H), 4.12 (dd, J = 10.4, 6.8 Гц, 1H), 1.82 - 1.82 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

Пример 36

К раствору при КТ Промежуточного соединения 2 (5 мг, 0,013 ммоль) и (S)-2-метилбутил(4-нитрофенил)карбоната (5 мг, 0,019 ммоль) в THF (0,2 мл) добавляли iPr₂NEt (7 мкл, 0,039 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при КТ, после чего добавляли THF (0,5 мл)/H₂O (0,5 мл)/MeOH (0,5 мл) и LiOH·H₂O (3 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли H₂O (2 мл), и смесь доводили 1н. водн. HCl до pH ~5 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS: Колонка: Xbridge Phenyl, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная Фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Подвижная Фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Градиент: 0 мин удержание при 30% В, 30-70% В в течение 19 мин, затем 5 мин удержание при 100%

В; Расход: 20 мл/мин; Температура Колонки: 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили центробежным испарением с получением титульного соединения (соль TFA; C₂₃H₃₃N₅O₅·C₂HF₃O₂, 5,2 мг, выход 66%). Его предполагаемая чистота по результатам анализа LCMS составила 95%. LCMS, [M + H]⁺ = 460.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.64 (td, J = 10.3, 5.0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 1.47 (m, 9H), 1.34 (s, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.89 - 0.74 (m, 6H). hLPA1 IC₅₀ = 31 нМ.

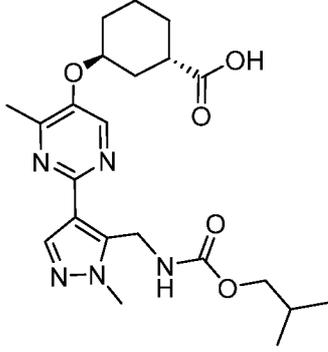
Пример 37. (1S,3S)-3-((2-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)оксид)циклогексан-1-карбоновая кислота



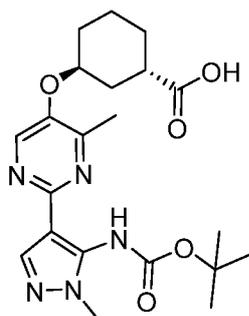
К раствору при КТ Промежуточного соединения 2 (5 мг, 0,013 ммоль) и бензилхлороформата (3 мкл, 0,019 ммоль) в THF (0,2 мл) добавляли iPr₂NEt (7 мкл, 0,039 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при КТ, после чего добавляли THF (0,5 мл)/H₂O (0,5 мл)/MeOH (0,2 мл) и LiOH·H₂O (3 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли H₂O (2 мл), и смесь доводили 1н. водн. HCl до pH ~5 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная Фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Подвижная Фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; Градиент: 0 мин удержание при 27% В, 27-67% В в течение 20 мин, затем 4 мин удержание при 100% В; Расход: 20 мл/мин; Температура Колонки: 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили центробежным испарением с получением титульного соединения (соль TFA; C₂₅H₂₉N₅O₅·C₂HF₃O₂, 4,8 мг, выход 60%; чистота 96% по LCMS). Его расчетная чистота по LCMS, [M + H]⁺ = 480.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 8H). hLPA1 IC₅₀ = 16 нМ.

Пример 38 в Таблице 2 был синтезирован в соответствии с процедурами, описанными для получения Примера 37.

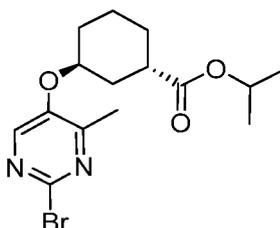
Таблица 2

Прим. #	Структура и Название	Аналитические и Биологические Данные
38	 <p>(1S,3S)-3-((2-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 446.1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.73 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (br d, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.62 (br t, $J=9.6$ Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 1.46 (m, 9H), 0.82 (br d, $J=6.3$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 218 нМ.</p>

Пример 39. (1S,3S)-3-((2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

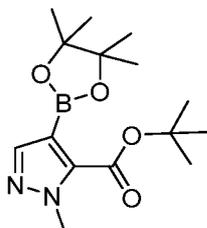


39А. Изопропил (1S,3S)-3-((2-(5-((2-бром-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



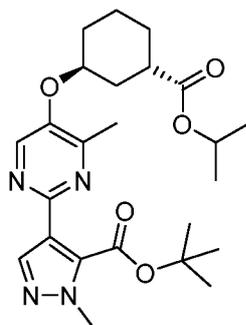
Смесь (*E*)-дiazен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанона) (3,47 г, 13,8 ммоль), толуола (30 мл) и Bu_3P (3,44 мл, 13,8 ммоль) перемешивали при КТ в колбе под давлением в течение 30 мин, после чего последовательно добавляли 2-бром-4-метилпиримидин-5-ол (1,30 г, 6,88 ммоль) и изопропил (1*S*,3*R*)-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (2,31 г, 12,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 9 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли DCM (10 мл). Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Сырой маслянистый продукт хроматографировали (120 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 90% EtOAc:гексан в течение 25 мин, удержание при 90% в течение 20 мин) с получением титульного соединения (1,80 г, 5,04 ммоль, выход 73,3%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, $J = 3.7$ Гц, 1H), 4.90 (p, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.01 - 1.46 (m, 8H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357$.

39B. трет-бутил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



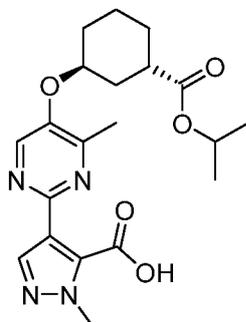
Ag энергично барботировали через перемешанную смесь 39A (1,5 г, 5,74 ммоль), KOAc (1,69 г, 17,2 ммоль) и B_2pin_2 (2,19 г, 8,62 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в течение 5 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,47 г, 0,57 ммоль) и реакционную колбу продували Ag. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч; в этот момент анализ LCMS показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли DCM и H_2O (по 20 мл) и полученную смесь энергично перемешивали. Органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырое титульное соединение использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.2$.

39C. Трет-бутил 4-(5-(((1*S*,3*S*)-3-(изопропоксикарбонил)циклогексил)окси)-4-метилпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



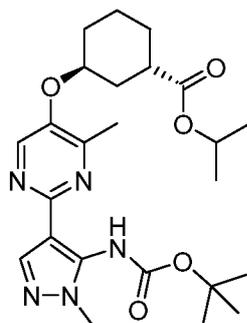
Смесь бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (0,169 г, 0,239 ммоль), 39В (0,884 г, 2,87 ммоль) и 39А (0,854 г, 2,39 ммоль) в водн. 2 М Na_2CO_3 (6,0 мл, 12 ммоль) и MeCN (12 мл) нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч и затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали *под вакуумом*. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0% до 90% EtOAc:гексаны) с получением титульного соединения (1,08 г, 2,36 ммоль, выход 98%) в виде бежевого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.3$.

39D. 4-(5-((1S,3S)-3-(изопропоксикарбонил)циклогексил)окси)-4-метилпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



К раствору 39С (1,08 г, 2,36 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли TFA (9,07 мл, 118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, затем концентрировали под вакуумом с получением сырого титульного соединения (1,20 г, 2,89 ммоль, выход >100%) в виде окрашенного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 1.44 (m, 8H), 1.19 (dd, $J = 6.4, 1.9$ Гц, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.2$.

39E. Изопропил (1S,3S)-3-((2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



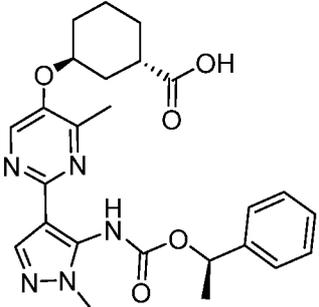
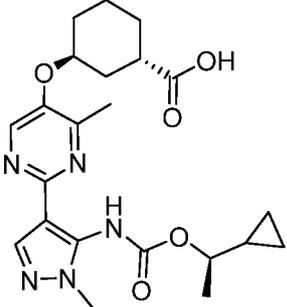
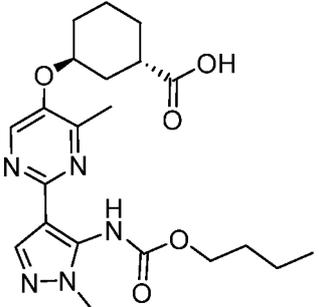
Смесь сырого 39D (600 мг, 1,49 ммоль), $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ (0,58 мл, 2,68 ммоль), 2-метилпропан-2-ола (331 мг, 2,23 ммоль) и Et_3N (0,83 мл, 5,95 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт хроматографировали (80 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc :гексан в течение 25 мин) с получением титульного соединения (248 мг, 0,524 ммоль, выход 35,2%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) (~1 : 1 смесь ротамеров) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 5.05 (p, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.76 (s, 0.5H), 4.72 (s, 0.5H), 3.89 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.15 - 1.47 (m, 8H), 1.27 (br s, 15H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.3$.

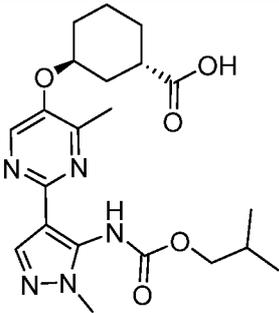
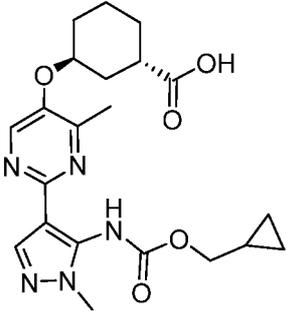
Пример 39

Смесь 39E (10 мг, 0,021 ммоль) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9 мг, 0,22 ммоль) в THF (0,5 мл), MeOH (0,5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при КТ в течение 72 ч и затем концентрировали под вакуумом. Остаток брали в EtOAc (2 мл)/ H_2O (1 мл) и раствор доводили до pH ~ 5 с помощью 1н. водн. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 2 мл); объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMF и очищали с помощью препаративной LC/MS: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная Фаза А: 5:95 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; Подвижная Фаза В: 95:5 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; Градиент: 0 мин удержание при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем 4 мин удержание при 100% В; Расход: 20 мл/мин; Температура Колонки: 25 С. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили центробежным испарением с получением титульного соединения в виде соли TFA ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 0,6 мг, выход 5%. Его предполагаемая чистота по результатам анализа LCMS составила 97%. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 432.3$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.93 - 1.48 (m, 8H), 1.40 (s, 9H). (Отношение $-\text{CH}_\alpha$ к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления сигнала воды). $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 1518 \text{ nM}$.

Следующие примеры в Таблице 3 были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными для получения Примера 39.

Таблица 3

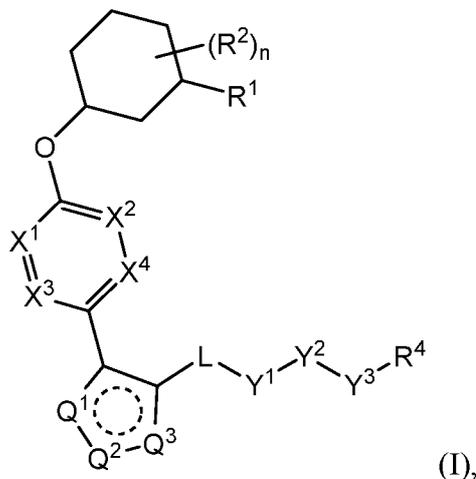
Прим. #	Структура и Название	Аналитические и Биологические Данные
40	 <p>(1S,3S)-3-(((4-метил-2-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтилоксин)карбонил)амино)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480.3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 - 7.11 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.32 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 105 нМ.</p>
41	 <p>(1S,3S)-3-(((2-(5-(((R)-1-циклопропилэтокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 444.1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.99 (q, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.78 - 1.23 (m, 8H), 0.99 (d, $J = 5.8$ Гц, 3H), 0.75 (s, 1H), 0.33 - 0.11 (m, 2H). 0.03 (br s, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 80 нМ.</p>
42	 <p>(1S,3S)-3-(((2-(5-((бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 432.3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 10H), 1.27 (br s, 2H), 0.86 (t, $J = 8.2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 239 нМ.</p>

43	 <p>(1S,3S)-3-((2-(5-((изобутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 431.9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 - 1.34 (m, 9H), 0.79 (br s, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 564 нМ.</p>
44	 <p>(1S,3S)-3-(((циклопропилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS $[M + H]^+ = 430.3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.80 - 1.13 (m, 8H), 0.85 (s, 1H), 0.26 (br s, 2H), 0.01 (br s, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 995 нМ.</p>

Другие особенности изобретения должны стать очевидными в ходе приведенных выше описаний типичных вариантов выполнения изобретения, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других специфических формах без отступления от его характера или существенных атрибутов. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Подразумевается, что любые и все варианты выполнения настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом выполнения или вариантами выполнения для описания дополнительных вариантов выполнения изобретения. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов выполнения является собственным независимым вариантом выполнения. Кроме того, любой элемент варианта выполнения должен быть объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта выполнения для описания дополнительного варианта выполнения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):

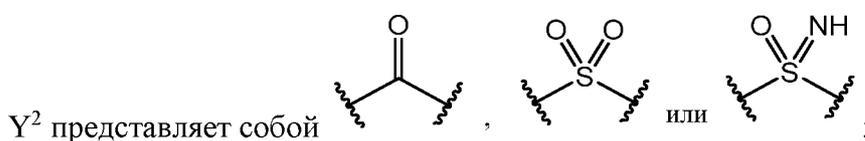


или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой каждый независимо CR^6 или N; при условии, что не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 или X^4 представляют собой N;

Q^2 представляет собой N или NR^{5a} ;

один из Q^1 и Q^3 представляет собой CR^5 , а другой представляет собой N или NR^{5a} ; а пунктирный круг обозначает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

Y^1 представляет собой O или NR^3 ;



Y^3 представляет собой O или NR^{4a} ; при условии, что (1) Y^1 и Y^3 не являются оба O, и (2) когда Y^2 представляет собой C(O), Y^1 не представляет собой O;

L представляет собой ковалентную связь или C_{1-4} алкилен, замещенный от 0 до 4 R^7 ;

R^1 представляет собой $(-CH_2)_aR^9$;

a представляет собой целое число, равное 0 или 1;

R^2 представляет собой каждый независимо гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} гетероцикл, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галоалкокси;

n представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

R^3 и R^{4a} независимо являются водородом, C_{1-6} алкилом, галоалкилом, гидроксилалкилом, аминоалкилом, алкоксиалкилом, галоалкоксиалкилом, алкокси или галоалкокси;

R^4 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-10} галоалкил, C_{1-10} дейтерированный алкил, C_{1-10} алкенил, C_{3-8} циклоалкил, 6-10-членный арил, 3-8-членный гетероцикл, $-(C_{1-6}$

алкилен)-(C₃₋₈ циклоалкил), -(C₁₋₆ алкилен)-(6-10 членный арил), -(C₁₋₆ алкилен)-(3-8 членный гетероцикл) или -(C₁₋₆ алкилен)-(5-6-членный гетероарил); где каждый из алкила, алкилена, алкенила, циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила сам по себе или в составе другого фрагмента независимо замещен от 0 до 3 R⁸; или, альтернативно, R³ и R⁴, взятые вместе с атомами N и O, к которым они присоединены, образуют 4-9-членный гетероциклический кольцевой фрагмент, который замещен от 0 до 3 R⁸; или, альтернативно, (R³ и R^{5a}) или (R³ и R⁵), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклический кольцевой фрагмент, который замещен от 0 до 3 R⁸;

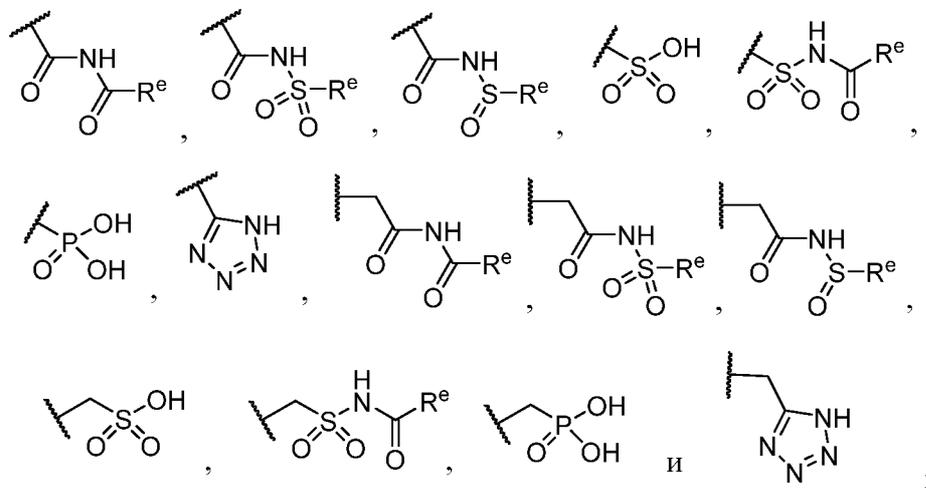
R^{5a} представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R⁵ и R⁶ представляют собой каждый независимо водород, гало, циано, гидроксил, amino, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R⁷ представляет собой гало, оксо, циано, гидроксил, amino, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₄₋₆ гетероцикл, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R⁸ представляют собой каждый независимо дейтерий, гало, гидроксил, amino, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ дейтерированный алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; или, альтернативно, два R⁸, взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых независимо замещено от 0 до 3 R¹²;

R⁹ выбирается из -CN, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NR^{11a}R^{11b},



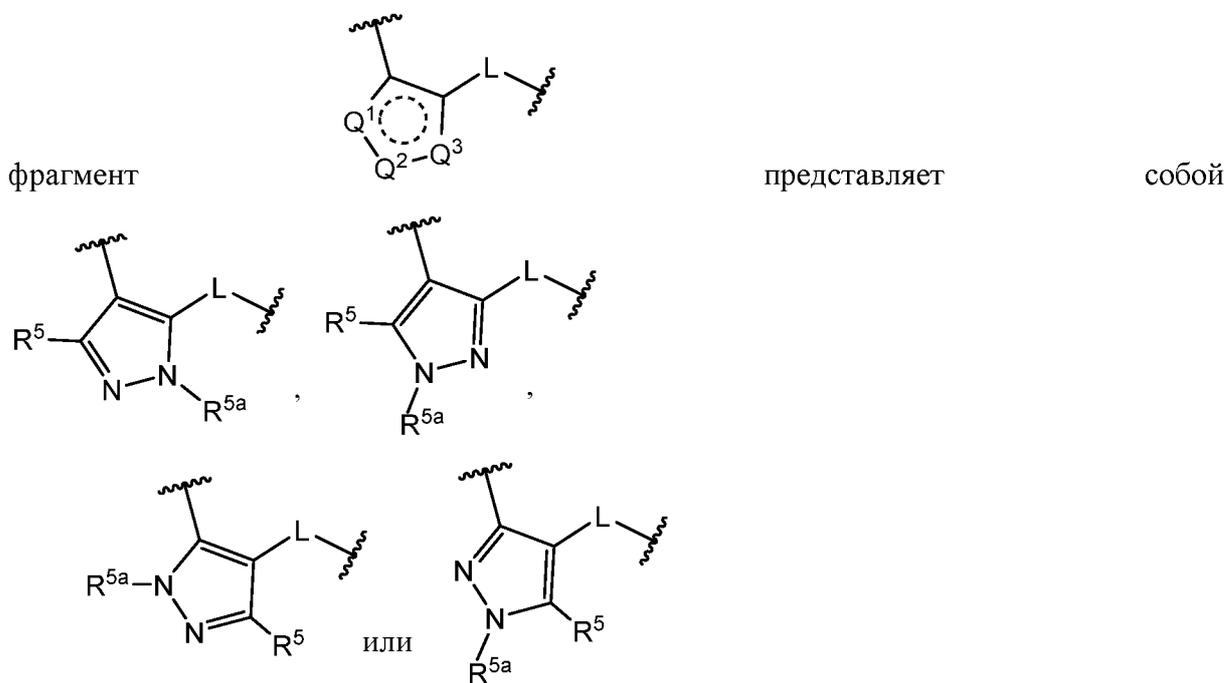
R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галоалкоксиалкил;

R¹⁰ представляет собой водород или C₁₋₁₀ алкил; и

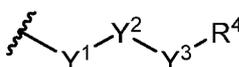
R^{11a} и R^{11b} представляют собой каждый независимо водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₄₋₆ гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; и

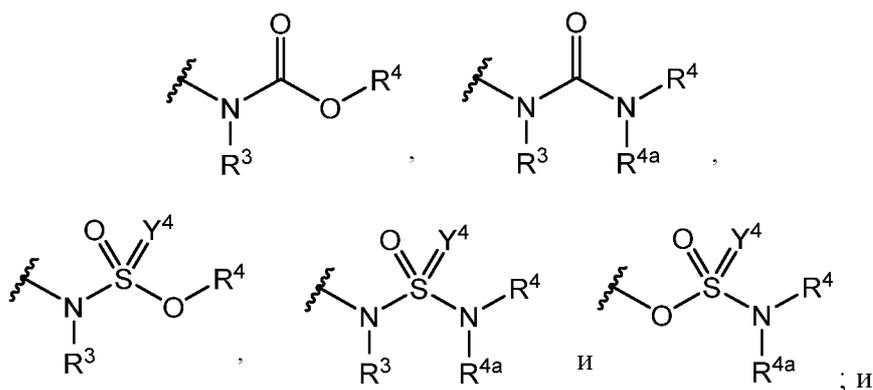
R¹² представляет собой гало, циано, гидроксил, amino, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил.

2. Соединение по п. 1, где



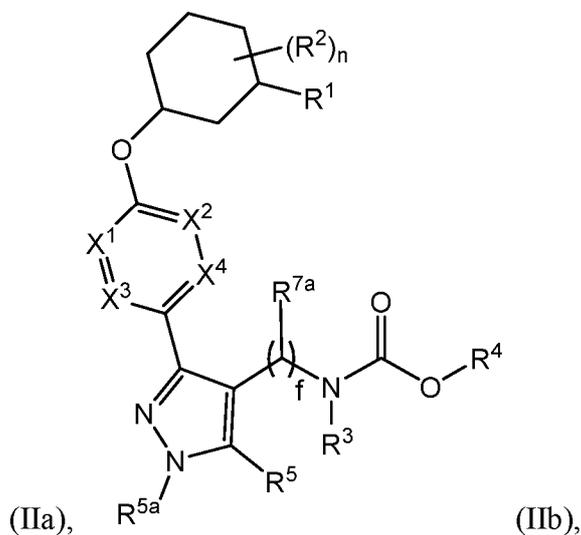
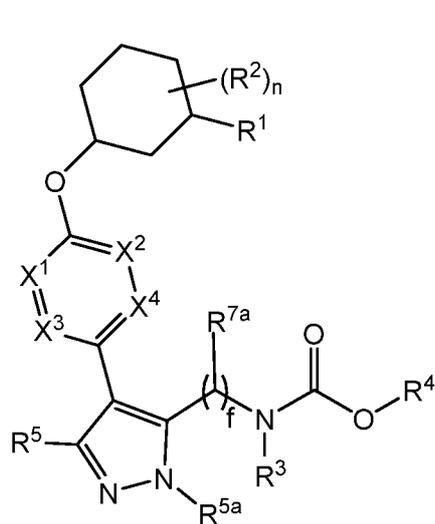
2A. Соединение по п. 1 или 2, где

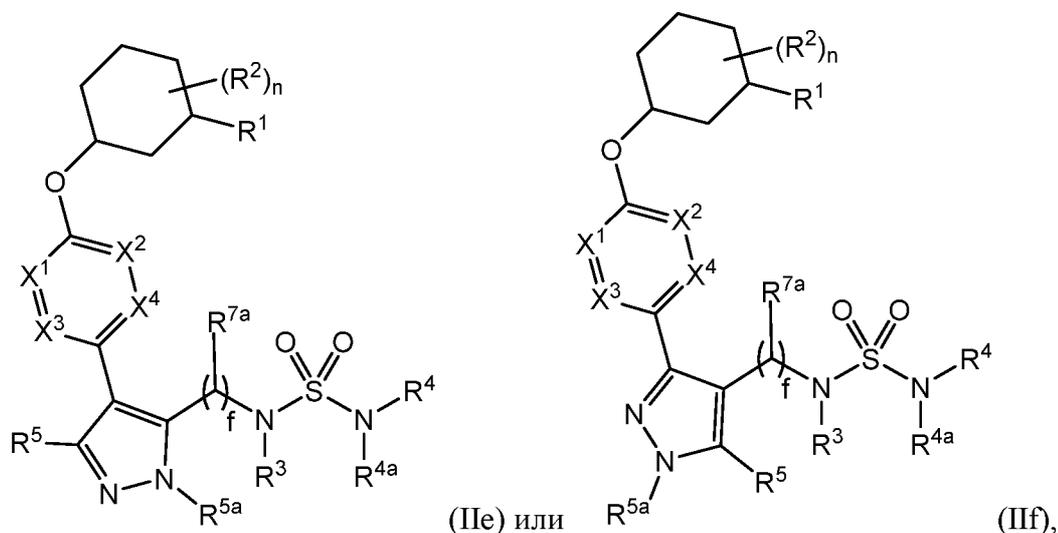
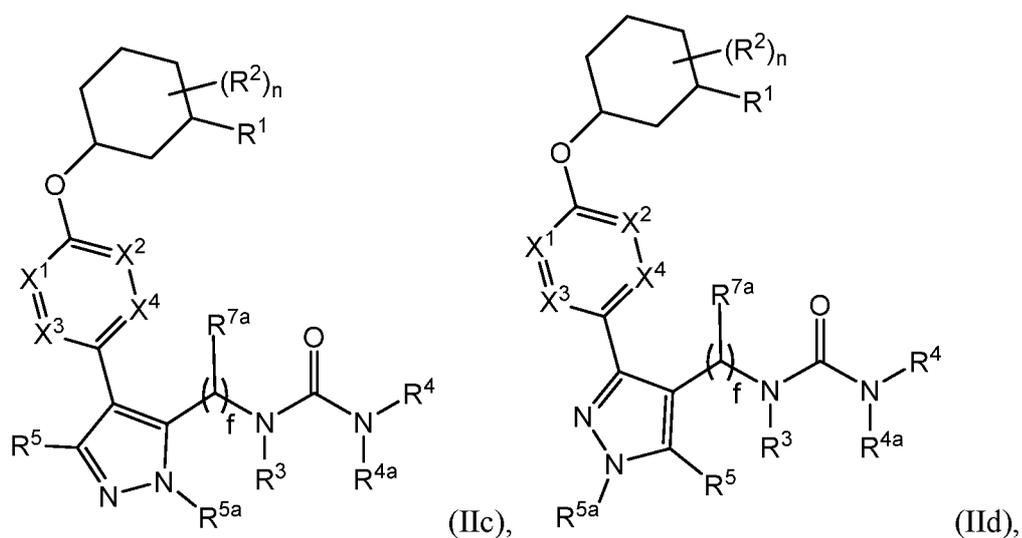
фрагмент  выбирается из



Y⁴ представляет собой O или NH.

3. Соединение по п. 1 или 2, где n равно 0.
4. Соединение по любому одному из пп. 1-3, где R¹ представляет собой CO₂H.
5. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где R⁵ представляет собой водород.
6. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где R^{5a} представляет собой C₁₋₄ алкил.
7. Соединение по любому одному из пп. 1-6, где R⁴ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₄ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил) или бензил; причем алкил, алкилен, циклоалкил и бензил каждый независимо замещен от 0 до 3 R⁸; и R⁸ представляет собой каждый независимо гало, гидроксил, amino, циано, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси или фенил.
8. Соединение по любому одному из пп. 1-7, которое представлено Формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):





каждый R^{7a} представляет собой независимо водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

f представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

n представляет собой 0 или 1;

R^3 и R^{4a} представляют собой каждый независимо водород или C_{1-4} алкил;

R^5 и R^{5a} представляют собой каждый независимо водород или C_{1-4} алкил; или, альтернативно, (R^3 и R^{5a}) или (R^3 и R^5), взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членный гетероциклический кольцевой фрагмент; и

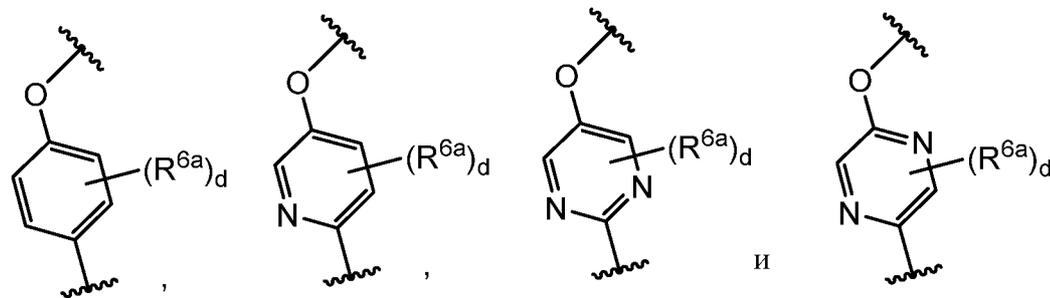
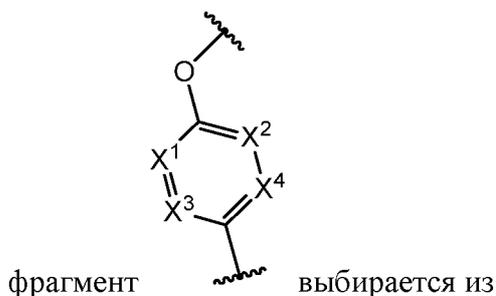
R^1 , R^2 , n , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой те же, что определены в любом одном из пп. 1-7.

9. Соединение по п. 8, где X^1 представляет собой CR^6 , где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

10. Соединение по п. 8 или 9, где X^3 представляет собой N.

11. Соединение по п. 8 или 9, где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^6 , где каждый R^6 представляет собой независимо водород или C_{1-4} алкил.

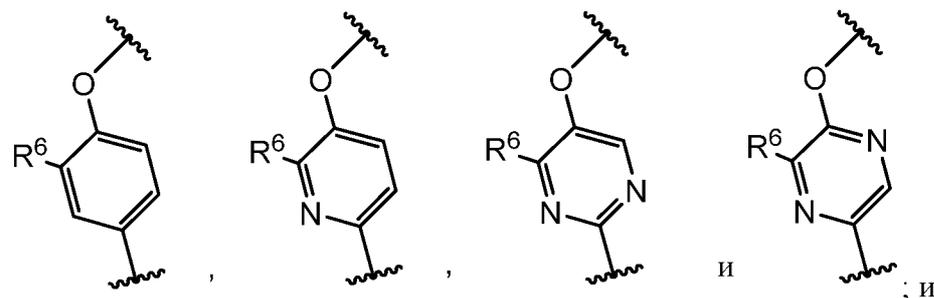
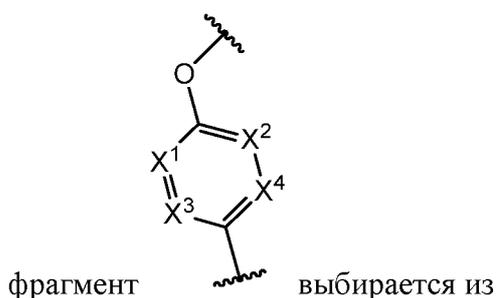
12. Соединение по любому одному из пп. 8-11, где



R^{6a} представляет собой каждый независимо гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; и

d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2.

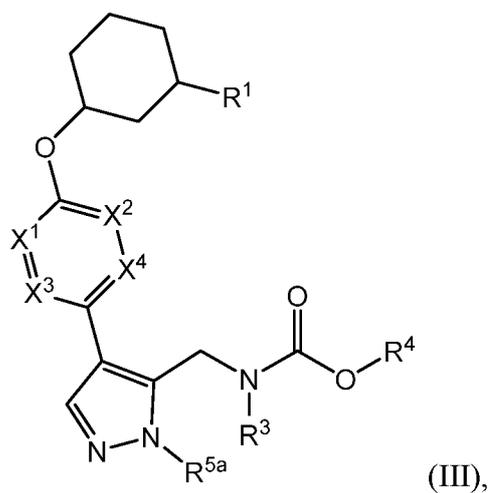
13. Соединение по п. 12, где



R^6 представляет собой каждый независимо водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси.

14. Соединение по любому одному из пп. 8-13, где f равно 1.

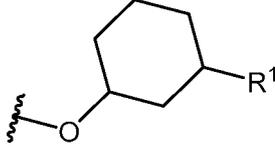
15. Соединение по любому одному из пп. 1-14, которое представлено Формулой (III):

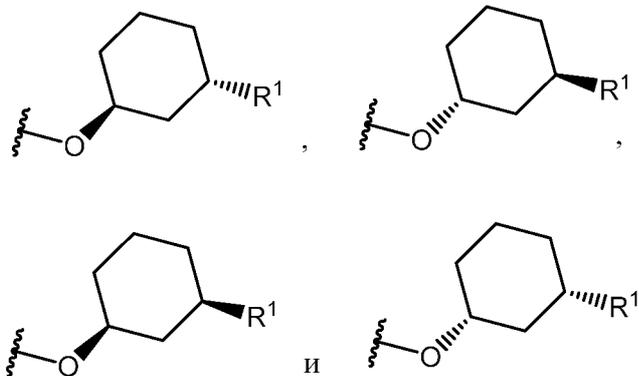


R^3 представляет собой метил;

R^{5a} представляет собой метил; или, альтернативно, R^3 и R^{5a} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-7-членный гетероциклический кольцевой фрагмент; и

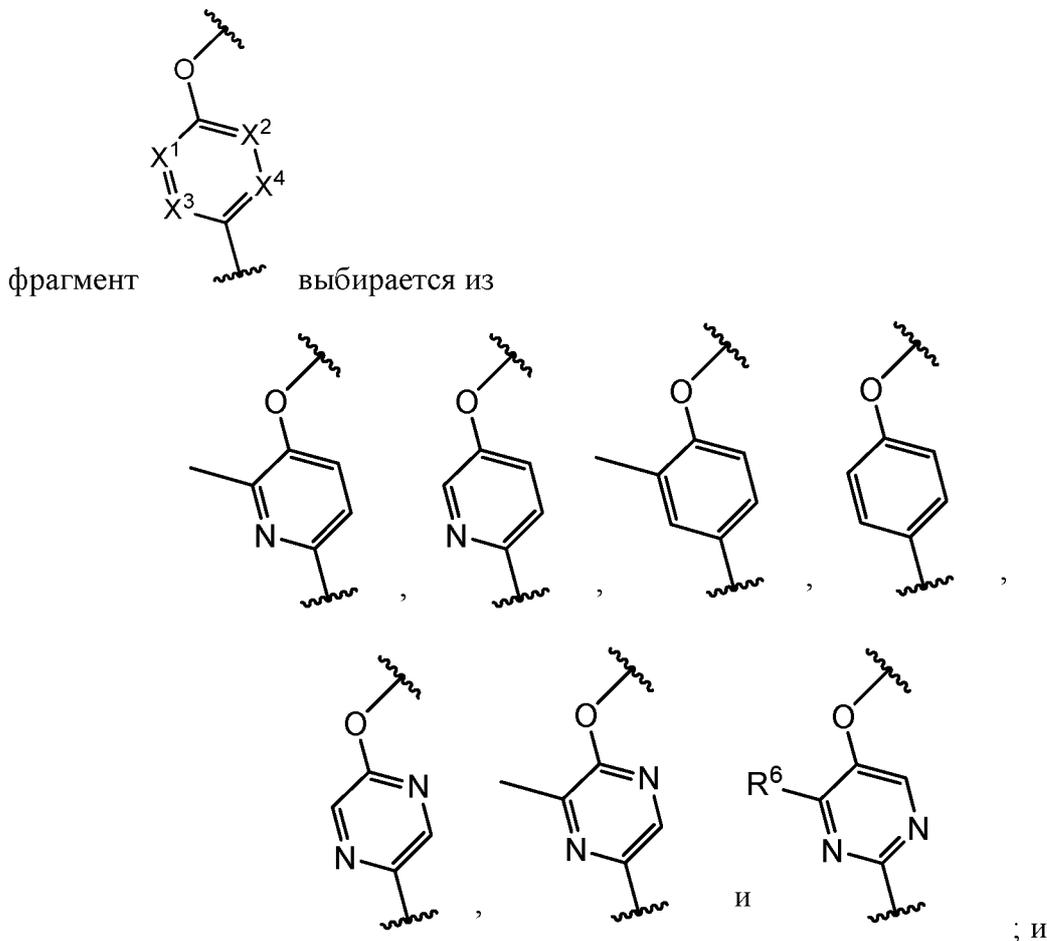
R^1 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой те же, что определены в любом одном из пп. 1-15.

16. Соединение по п. 15, где фрагмент  выбирается из



17. Соединение по п. 15 или 16, где R¹ представляет собой CO₂H.

18. Соединение по любому одному из пп. 15-17, где



R⁶ представляет собой водород, CH₃ или CH₂CH₃.

19. Соединение по любому одному из пп. 15-18, где

R⁴ представляет собой C₃₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₄ алкилен)-(C₁₋₃ алкокси), -(C₁₋₄ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил) или -(C₁₋₄ алкилен)-фенил; где алкил, алкилен, циклоалкил и фенил каждый независимо замещены от 0 до 3 R⁸; и

R⁸ представляет собой каждый независимо гало, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, алкиламино, галоалкил, гидроксialкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси.

20. Соединение по любому одному из пп. 15-19, где

R⁴ представляет собой C₃₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ галоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -(CHR^{8a})₁₋₂-циклопропил, -(CHR^{8a})-циклобутил или -CH₂-фенил; где циклопропил и циклобутил каждый замещены от 0 до 2 R⁸, и фенил замещен от 0 до 2 гало, выбранным из фтора и хлора;

R⁸ представляет собой каждый независимо метил, этил, пропил или циклопропил; и R^{8a} представляет собой каждый независимо водород или метил.

21. Соединение по п. 1, выбранное из любого одного из Примеров, раскрытых в описании, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому одному из пп. 1-21, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

23. Соединение по любому одному из пп. 1-21, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии.

24. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому одному из пп. 1-21, или фармацевтическая композиция по п. 22 для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции рецептора 1 лизофосфатидиновой кислоты (LPA₁).

25. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или композиция для применения по п. 24, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз или воспалительные расстройства.

26. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 25, где патологический фиброз представляет собой легочный, печеночный, почечный, сердечный, дермальный, глазной или панкреатический фиброз.

27. Соединение или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или композиция для применения по п. 24, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени

(NAFLD), хроническую болезнь почек, диабетическую болезнь почек и системный склероз.

28. Соединение или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или композиция для применения по п. 25, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, гениталий, мочеполового тракта, головы, почки, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстого кишечника, желудка, яичка или щитовидной железы.

29. Соединение по любому одному из пп. 1-21 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 22 для применения в лечении фиброза у млекопитающего, нуждающегося в этом.

30. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или композиция для применения по п. 29, где фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническую болезнь почек, диабетическую болезнь почек и системный склероз.

31. Соединение по любому одному из пп.1-21 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 22 для применения в лечении фиброза легких (идиопатического легочного фиброза), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), почечного фиброза, острого повреждения почек, хронической болезни почек, фиброза печени (неалкогольного стеатогепатита), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, рака кишечника, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза, раковой боли, метастаз опухоли, отторжения трансплантата, склеродермии, глазного фиброза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеновой сосудистой болезни, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, нуждающегося в этом.