

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038294**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.08.05

(21) Номер заявки

201992121

(22) Дата подачи заявки

2014.03.17

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

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

(31) **61/801,231; 61/801,426; 61/827,409**(32) **2013.03.15; 2013.03.15; 2013.05.24**(33) **US**(43) **2020.02.29**(62) **201591607; 2014.03.17**

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

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЭПИДЖЕН БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Битон Грэхем, Туччи Фабио К., Равула
Сагиш Б., Шах Чандравадан Р., Луу
Хиен (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Черкас Д.А., Путинцев А.И., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

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

038294
B1

038294
B1

Область изобретения

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

Предпосылки изобретения

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

Средства, взаимодействующие с рецепторами лизофосфатидной кислоты [LPA_R] для ослабления передачи сигналов с помощью этих рецепторов (т.е. путем конкурентного или неконкурентного ингибирования или действия в качестве обратных агонистов), ослабляют проявления заболеваний, описанных в данном документе. Заболевания и состояния, на этиологию, прогрессирование или длительность которых частично или полностью влияет передача сигналов с помощью рецепторов лизофосфатидной кислоты I подтипа (LPA_{1R}), считаются LPA-зависимыми. Существует потребность в новых средствах, обладающих терапевтической полезностью для лечения этих LPA-зависимых и других состояний и заболеваний, описанных в данном документе.

Краткое описание изобретения

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

В одном аспекте эти соединения применимы для лечения фиброза органов (например, печени, почки, легкого, сердца и т.п.), заболеваний печени (например, острого гепатита, хронического гепатита, фиброза печени, цирроза печени, портальной гипертензии, регенерационной недостаточности, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипофункции печени, нарушения печеночного кровотока и т.п.), клеточно-пролиферативных заболеваний, таких как формы рака (в том числе, без ограничения, солидная опухоль, метастазирование солидных опухолей, сосудистая фиброма, миелома, множественная миелома, саркома Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), инвазивное метастазирование раковых клеток и т.п.), воспалительных заболеваний (в том числе, без ограничения, псориаза, нефропатии, пневмонии и т.п.), заболеваний желудочно-кишечного тракта (в том числе, без ограничения, синдрома раздраженного кишечника (IBS), воспалительного заболевания кишечника (IBD), нарушения секреции поджелудочной железы и т.п.), заболеваний почек, заболеваний, ассоциированных с мочевыводящими путями (в том числе, без ограничения, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или симптомов, ассоциированных с нейрогенным заболеванием мочевого пузыря), опухоли спинного мозга, грыжи межпозвоночного диска, стеноза спинномозгового канала, симптомов, обусловленных сахарным диабетом, заболеваний нижних мочевыводящих путей (в том числе, без ограничения, обструкции нижних мочевыводящих путей и т.п.), воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей (в том числе, без ограничения, дизурии, учащенного мочеиспускания и т.п.), заболеваний поджелудочной железы, заболеваний, ассоциированных с нарушением ангиогенеза (в том числе, без ограничения, обструкции артерий и т.п.), склеродермии, заболеваний головного мозга (в том числе, без ограничения, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и т.п.), заболеваний нервной системы (в том числе, без ограничения, нейропатической боли, периферической нейропатии, зуда и т.п.), заболеваний глаз (в том числе, без ограничения, возрастной макулодистрофии (AMD), диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), рубцующегося пемфигоида, рубцевания после фильтрационного хирургического лечения глаукомы и т.п.).

Соединения по настоящему изобретению включают соединения формулы I, имеющие структуру



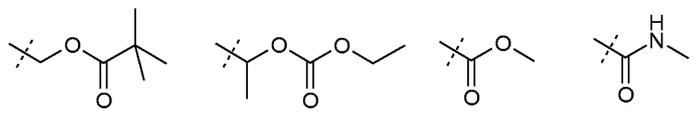
где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный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

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

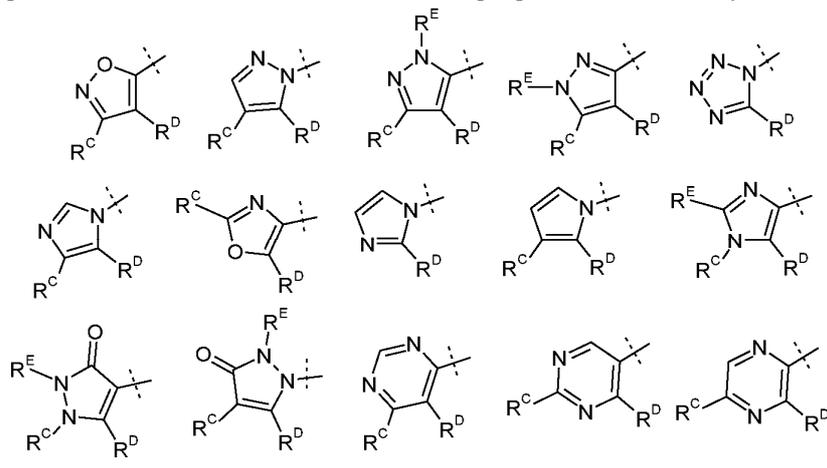
циклоалкилен или C₁-C₆-фторалкилен, или Z представляет собой -C(R^L)₂-; а n равно 0, 1 или 2;

L² отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкилен, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкилен, C₁-C₆-фторалкилен, необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкилен, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -N(R^B)-, -C(=O)- или -C(=O)N(R^B)-;

где R^B представляет собой -H или необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или имеет одну из следующих структур:



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



где пунктирная линия указывает на точку присоединения кольца A к кольцу B;

где один из R^C и R^D представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-фторалкил,

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

R^E представляет собой -H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-фторалкил;

R^F представляет собой -H или C₁-C₄-алкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E, или один R^G представляет собой C₁-C₄-алкилен и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G, если имеется, определен для R^E;

CY представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀-циклоалкил, необязательно замещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H,

где каждый R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-фторалкокси, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-гетероалкил;

где каждый R^J независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆-фторалкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), и

где R^L независимо представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆-фторалкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому

Подробное описание изобретения

Определения.

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

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

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

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

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

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

Ненасыщенные алкильные компоненты или группы включают компоненты или группы, описанные ниже для алкенильных, алкинильных, циклоалкильных и арильных компонентов. Насыщенные алкильные компоненты содержат насыщенные атомы углерода (sp^3 -гибридизованные) и не содержат ароматических, sp^2 - или sp -гибридизованных атомов углерода. Количество атомов углерода в алкильном компоненте или группе может варьировать и обычно составляет от 1 до приблизительно 50, например приблизительно 1-30 или приблизительно 1-20, если не указано иное, например C_{1-8} -алкил или C_1 - C_8 -алкил означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C_{1-6} -алкил или C_1 - C_6 означает алкильный компонент, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Если алкильные заместитель, компонент или группа определены, частица может включать метил,

этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил (изопропил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (н-бутил), 2-метил-1-пропил (изо-бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропил (трет-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), амил, изоамил, втор-амил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь алкильные компоненты. Если не указано иное, алкильные группы могут содержать частицы и группы, описанные ниже для циклоалкила, алкенила, алкинильных групп, арильных групп, арилалкильных групп, алкиларильных групп и т.п.

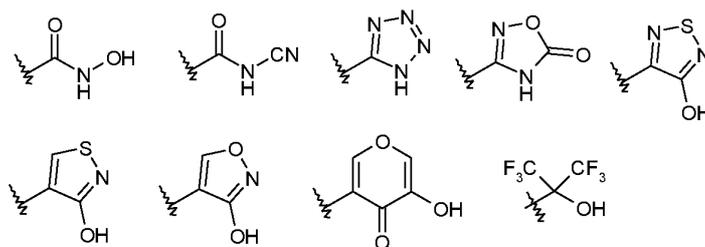
Циклоалкил, как используется в данном документе, представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, состоящую только из атомов углерода. Выражение "циклоалкил" охватывает моноциклический или полициклический алифатический неароматический радикал, в котором каждый из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

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

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

"Гетероалкилен", как используется в данном документе, означает алкиленовые (т.е. алкандиоловые) группу, компонент или заместитель, в которых один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от атома углерода, например атома кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. Гетероалкилен включает C_1 - C_6 -гетероалкилен или C_1 - C_4 -гетероалкилен. Иллюстративные гетероалкилены включают, без ограничения, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ и т.п.

"Биоизостерный аналог группы карбоновой кислоты", как используется в данном документе, означает функциональную группу, компонент или заместитель, проявляющие сходные физические, биологические и/или химические свойства по сравнению с компонентом карбоновой кислоты. В качестве примера, а не ограничения, биоизостерные аналоги группы карбоновой кислоты включают



"Алкенил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, которые содержат один или несколько компонентов с двойной связью (например, -CH=CH-) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 таких компонента, и могут включать арильные, как, например, бензольные, компонент или группу, и дополнительно содержат связанные нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода, т.е. линейную, разветвленную, циклическую группировку или любую их комбинацию, кроме тех случаев, когда алкенильный компонент представляет собой винильный компонент (например, -CH=CH_2). Алкенильные компонент, группа или заместитель с несколькими двойными связями могут иметь смежное (т.е. в случае 1,3-бутадиенильного компонента) или несмежное расположение двойных связей с одним или несколькими промежуточными насыщенными атомами углерода или их комбинацию, при условии, что при смежном расположении двойных связей в циклической группировке не образуется циклическая сопряженная система, содержащая $4n + 2$ электронов (т.е. ароматическая). Количество атомов углерода в алкенильных группе или компоненте может варьировать и обычно составляет от 2 до приблизительно 50, например приблизительно 2-30 или приблизительно 2-20, если не указано иное, например C_{2-8} -алкенил или C_{2-8} -алкенил означает алкенильный компонент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, а C_{2-6} -алкенил или C_{2-6} -алкенил означает алкенильный компонент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Алкенильные компоненты или группы обычно будут иметь 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода.

Если алкенильные компонент, группа или заместитель определены, частица включает в качестве примера, а не ограничения, любые алкильные или циклоалкильные группы, компоненты или заместители, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько двойных связей, метилен (=CH_2), метилметилен (=CH-CH_3), этилметилен ($\text{=CH-CH}_2\text{-CH}_3$), винил (-CH=CH_2), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изобутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метилциклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил, циклогексенил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь компоненты, содержащие только атомы углерода, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Если алкенил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкенил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством ненасыщенного атома углерода, участвующего в образовании двойной связи в алкенильных компоненте или группе, если не указано иное.

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

Если алкинильные компонент или группа определены, частица включает в качестве примера, а не ограничения, любые алкильные компоненты, группы или заместители, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько двойных связей, этинил, пропинил, бутинил, изобутинил, 3-метил-2-бутинил, 1-пентинил, циклопентинил, 1-метилциклопентинил, 1-гексинил, 3-гексинил, циклогексинил и другие линейные, циклические и имеющие разветвленную цепь компоненты, содержащие только атомы углерода, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Если алкинил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкинил присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством одного из ненасыщенных атомов углерода алкинильной функциональной группы.

"Ароматический", как используется в данном документе, относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную систему π -электронов, содержащую $4n+2$ π -электронов, где n является положительным целым числом. Ароматические кольца могут быть образованы 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более чем 10 атомами. Ароматические группы необязательно являются замещенными. Выражение "ароматический" включает как карбоциклические арильные ("арильные", например, фенильные), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные", или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Выражение

включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами с общими парами смежных атомов углерода).

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

"Арилалкил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых арильный компонент соединен с алкильным компонентом, т.е. -алкил-арил, где алкильная и арильная группы описаны выше, например, $-CH_2-C_6H_5$ или $-CH_2CH(CH_3)C_6H_5$. Если арилалкил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкильный компонент арилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^3 -гибридизированного атома углерода алкильного компонента.

"Алкиларил", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, в которых алкильный компонент соединен с арильным компонентом, т.е. -арил-алкил, где арильная и алкильная группы описаны выше, например, $-C_6H_4-CH_3$ или $-C_6H_4-CH_2CH(CH_3)$. Если алкиларил применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то арильный компонент алкиларила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^2 -гибридизированного атома углерода арильного компонента.

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

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

Необязательно замещенные или замещенные заместитель, компонент или группа включают такие, имеющие одну или несколько дополнительных групп, замещающих их атом(атомы) водорода, отдельно и независимо выбранных из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической группы, гидроксид, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогена, нитро, галогеналкила, фторалкила, фторалкокси и амина, в том числе моно- и дизамещенных аминогрупп, и их защищенных производных. В качестве примера, а не ограничения, необязательный(необязательные) заместитель(заместители) может(могут) представлять собой галогенид, $-CN$, $-NO_2$ или $LsRs$, где каждый Ls независимо выбран из связи, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$ или $-(C_1-C_6\text{-алкилена})-$; а каждый Rs выбран из $-H$, алкила, фторалкила, гетероалкила, циклоалкила, арила,

гетероарила или гетероциклоалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеуказанных заместителей, могут быть найдены в таких источниках, как Greene and Wuts, приведенный выше. Необязательные заместители включают выбранные из группы, состоящей из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -N(CH₃)₂, алкила, фторалкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона, выбранные из группы, состоящей из галогена, -CN, -NH₂, -OH, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-алкила, -C(=O)N(алкила)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкила), -S(=O)₂N(алкила)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, -S-алкила и -S(=O)₂алкила, или выбранные из группы, состоящей из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. Необязательно замещенные заместители, компонент или группа в типичном случае замещены одной или двумя предыдущими группами или, в более типичном случае, одной из предыдущих групп. Необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклических или циклических, насыщенных или ненасыщенных атомах углерода, за исключением ароматических атомов углерода) дополнительно включает оксо (=O).

"Гетероцикл" или "гетероциклический", как используется в данном документе, означает циклоалкил или ароматическую кольцевую систему, где один или несколько, обычно 1, 2 или 3, но не все из атомов углерода, образующих кольцевую систему, замещены гетероатомом, который представляет собой атом, отличный от атома углерода, включающий N, O, S, Se, B, Si, P, обычно N, O или S, где два или более гетероатомов могут быть смежными друг с другом или разделены одним или несколькими атомами углерода, обычно 1-17 атомами углерода, 1-7 атомами или 1-3 атомами. Гетероциклы включают гетероароматические кольца (также известные как гетероарилы) и гетероциклоалкильные кольца (также известные как гетероалициклические группы), содержащие от одного до четырех гетероатомов в кольце(кольцах), где каждый гетероатом в кольце(кольцах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что ни в одном кольце не содержатся два смежных атома O или S.

Неароматические гетероциклические заместители, компоненты или группы (также известные как гетероциклоалкилы) имеют по меньшей мере 3 атома в своей кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы имеют по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе и включают бензоконденсированные кольцевые системы. Гетероциклические группы с 3, 4, 5, 6 и 10 атомами включают азиридинил, азетидинил, тиазолил, пиридил и хинолинил соответственно. Неароматическими гетероциклическими заместителями, компонентами или группами являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротриенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротриенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Ароматические гетероциклические группы включают в качестве примера, а не ограничения, пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиперазинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Неароматические гетероциклы могут быть замещены одним или двумя оксокомпонентами (=O) и включают пирролидин-2-он.

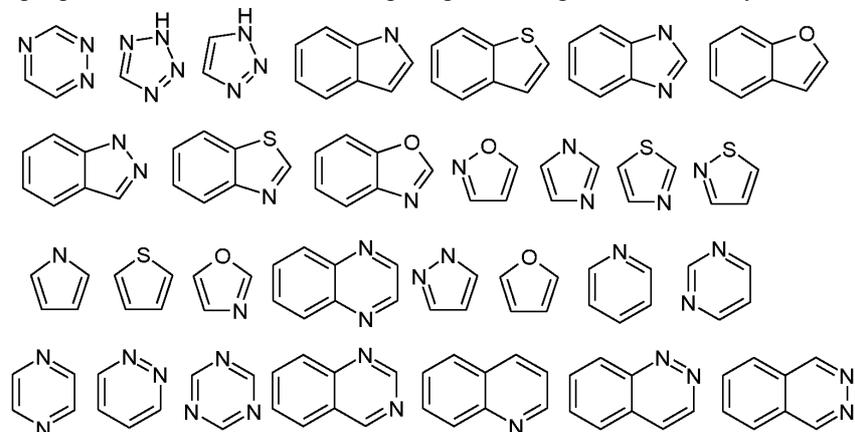
Если гетероцикл применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то гетероцикл присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством атома углерода или гетероатома гетероцикла, при этом такое присоединение не обуславливает нестабильное или запрещенное формальное состояние окисления этого атома углерода или гетероатома. С-связанный гетероцикл соединен с молекулой посредством атома углерода и включает такие компоненты, как -(CH₂)_nгетероцикл, где n равно 1, 2 или 3, или -C<гетероцикл, где C< представляет атом углерода в гетероциклическом кольце. N-связанный гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, соединенный посредством атома азота гетероциклического кольца, иногда описываемый как -N<гетероцикл, где N< представляет атом азота в гетероциклическом кольце. Таким образом, азотсодержащие гетероциклы могут быть С-связанными или N-связанными и включать пиррольные заместители, которые могут представлять собой пиррол-1-ил (N-связанный) или пиррол-3-ил (С-связанный), имидазольные заместители, которые могут представлять собой имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-связанные) либо имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-связанные).

"Гетероарил", как используется в данном документе, означает арильную кольцевую систему, в которой один или несколько, обычно 1, 2 или 3, но не все из атомов углерода, образующих арильную кольцевую систему, замещены гетероатомом, который представляет собой атом, отличный от атома углерода, включающий N, O, S, Se, B, Si, P, обычно атом кислорода (-O-), азота (-NX-) или серы (-S-), где X пред-

ставляет собой -H, защитную группу или необязательно замещенный C₁₋₆алкил, где гетероатом участвует в образовании сопряженной системы посредством формирования пи-связей со смежным атомом в кольцевой системе или посредством неподеленной пары электронов гетероатома, и которая может быть необязательно замещена при одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах или комбинации обоих типов с сохранением циклической сопряженной системы.

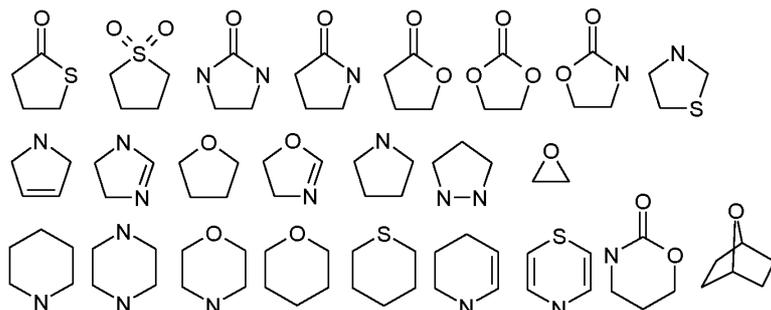
Гетероциклы и гетероарилы включают в качестве примера, а не ограничения, гетероциклы и гетероарилы, описанные в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of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

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



Моноциклические гетероарилы включают в качестве примера, а не ограничения, пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиазолил, триазолил, пиазинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Гетероарилы включают заместители, компоненты или группы, содержащие 0-3 атома N, 1-3 атома N или 0-3 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S. Гетероарил может быть моноциклическим или бициклическим. Кольцевая система гетероариллов обычно содержит 1-9 атомов углерода в кольце (т.е. в случае C₁-C₉-гетероарила). Моноциклические гетероарилы включают C₁-C₅-гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают таковые, имеющие 5-членные или 6-членные кольцевые системы. Бициклические гетероарилы включают C₆-C₉-гетероарилы. В зависимости от структуры гетероарильная группа может представлять собой монарадикал или бирадикал (т.е. гетероариленовую группу).

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



Гетероциклоалкил включает в качестве примера, а не ограничения, оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил,

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

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

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

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

"Галогеналкил", как используется в данном документе, означает алкильные заместитель, компонент или группу, в которых один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими независимо выбранными атомами галогенов. Галогеналкил включает C_1 - C_4 -галогеналкил. Неограничивающими примерами C_1 - C_4 -галогеналкилов являются $-CH_2Cl$, CH_2Br , $-CH_2I$, $-CHBrCl$, $-CHCl-CH_2Cl$ и $-CHCl-CH_2I$.

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

"Фторалкил", как используется в данном документе, означает алкил, в котором один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора. Фторалкил включает C_1 - C_6 - и C_1 - C_4 -фторалкилы. Неограничивающие примеры фторалкилов включают $-CH_3F$, $-CH_2F_2$ и $-CF_3$, а также перфторалкилы.

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

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

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

"Сложный эфир", как используется в данном документе, означает заместитель, компонент или группу, содержащие структуру $-C(O)-O-$ (т.е. сложноэфирную функциональную группу), где атом углерода структуры непосредственно не связан с другим гетероатомом и непосредственно связан с $-H$ или другим атомом углерода. Сложные эфиры обычно содержат органический компонент, содержащий 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2, где органический компонент соединен посредством структуры $-C(O)-O-$, или состоят из него и включают сложноэфирные компоненты, такие как органический компонент- $C(O)-O-$. Органический компонент, как правило, содержит одну или несколько из любых органических групп, описанных в данном документе, например C_{1-20} -алкильные компоненты, C_{2-20} -алкенильные компоненты, C_{2-20} -алкинильные компоненты, арильные компоненты, C_{3-8} -гетероциклы или замещенные производные любых из них, например, содержащие 1, 2, 3, 4 или более заместителей, где каждый заместитель выбран независимо. Иллюстративные неограничивающие заместители атомов водорода или углерода в этих органических группах описаны выше для замещенного алкила и других замещенных компонентов и выбраны независимо. Заместители, перечисленные выше, обычно представляют собой заместители, которые можно применять для замещения одного или нескольких атомов углерода,

например -O- или -C(O)-, или одного или нескольких атомов водорода, например галоген, -NH₂ или -OH. Иллюстративные сложные эфиры включают в качестве примера, а не ограничения, один или несколько независимо выбранных сложных эфиров уксусной кислоты, пропионовой кислоты, изопропионовой кислоты, изомасляной кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, изовалериановой кислоты, капроновой кислоты, изокапроновой кислоты, гексановой кислоты, гептановой кислоты, октановой кислоты, фенилуксусной кислоты или сложных эфиров бензойной кислоты. Если сложный эфир применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то соединенный одинарной связью атом кислорода сложноэфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан.

"Ацеталь", "тиоацеталь", "кеталь", "тиокеталь" и т.п., как используется в данном документе, означает компонент, группу или заместитель, содержащие атом углерода, с которым соединены два одинаковых или различных гетероатома, или состоящие из них, где гетероатомы независимо выбраны из S и O. В случае ацетала с атомом углерода соединены два атома кислорода, атом водорода и органический компонент. В случае кетала с атомом углерода соединены два атома кислорода и два независимо выбранных органических компонента, где органический компонент описан в данном документе для алкильной или обязательно замещенной алкильной группы. В случае тиоацеталей и тиокеталей один или оба атома кислорода в ацетале или кетале, соответственно, замещены атомом серы. Атомы кислорода или серы в кеталах и тиокеталах иногда связаны обязательно замещенным алкильным компонентом. Алкильный компонент обычно представляет собой обязательно замещенный C₁₋₈алкил или разветвленную алкильную структуру, такую как -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -C[(C₂-C₄-алкил)₂]_{1,2,3}- или -[CH(C₂-C₄-алкил)]_{1,2,3}-. Некоторые из этих компонентов могут служить в качестве защитных групп для альдегидов или кетонов, включают в качестве примера, а не ограничения, ацетали для альдегидов и кетали для кетонов, и содержат компоненты -O-CH₂-CH₂-CH₂-O- или -O-CH₂-CH₂-O-, образующие спирокольцо с карбонильным атомом углерода, и могут быть удалены с помощью способов химического синтеза или в результате метаболизма в клетках или биологических жидкостях.

"Простой эфир", как используется в данном документе, означает органические компонент, группу или заместитель, содержащие 1, 2, 3, 4 или более компонентов -O-, как правило, 1 или 2, или состоящие из них, где никакие два компонента -O- не являются непосредственно прилегающими (т.е. непосредственно присоединенными) друг к другу. Простые эфиры обычно содержат органический компонент, содержащий 1-50 атомов углерода, 1-20 атомов углерода или 1-8 атомов углерода и 0-10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si), обычно 0-2. Простые эфирные компонент, группа или заместитель включают органический компонент -O-, где органический компонент описан в данном документе для алкильной или обязательно замещенной алкильной группы. Если простой эфир применяется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то атом кислорода простой эфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Если простой эфир применяется в качестве заместителя в группе Маркуша, его иногда называют "алкокси"-группой. Алкокси включает простые эфирные заместители C₁-C₄, такие как, в качестве примера, а не ограничения, метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси. Простой эфир дополнительно включает заместители, компоненты или группы, содержащие один (за исключением кетала) или несколько последовательно расположенных компонентов -OCH₂CH₂O- (т.е. полиэтиленовых или PEG-компонентов).

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

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

Для любого заместителя, группы или компонента, описываемых приведенным диапазоном атомов

углерода, указанный диапазон означает, что описано любое отдельное количество атомов углерода. Таким образом, ссылка, например, на "необязательно замещенный C₁-C₄-алкил", "необязательно замещенный C_{2,6}-алкенил", "необязательно замещенный C₃-C₈-гетероцикл" в конкретном случае означает присутствие 1, 2, 3 или 4 атомов углерода в необязательно замещенном алкильном компоненте, определенном в данном документе, или присутствие 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в алкенильном компоненте или 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в компоненте, включающем гетероцикл или необязательно замещенный алкенильный компонент, определенных в данном документе. Все такие обозначения предназначены для явного раскрытия всех отдельных групп атомов углерода, и поэтому "необязательно замещенный C₁-C₄-алкил" включает, например, 3-углеродный алкил, 4-углеродный замещенный алкил и 4-углеродный алкил, в том числе все позиционные изомеры и т.п., раскрытые и могущие быть упомянутыми или названными в явной форме. В случае сложных эфиров, карбонатов и карбаматов, определенных приведенным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон включает карбонильный атом углерода соответствующей функциональной группы. Таким образом, сложный эфир C1 относится к сложному эфиру муравьиной кислоты, а сложный эфир C2 относится к сложному эфиру уксусной кислоты. Органические заместители, компоненты и группы, описанные в данном документе, а также любые другие компоненты, описанные в данном документе, как правило, не будут содержать нестабильные компоненты, за исключением тех случаев, когда такие нестабильные компоненты являются промежуточными частицами, которые можно применять для получения соединений с достаточной химической стабильностью для одного или нескольких путей применения, описанных в данном документе. Заместители, компоненты или группы, у которых в силу определений, приведенных в данном документе, обусловлено наличие пятивалентного атома углерода, специально исключены.

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

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

"Фармацевтически приемлемый состав", как используется в данном документе, означает композицию, содержащую активный фармацевтический ингредиент, такой как соединение, имеющее формулу I-VI, наряду с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, или относится к композиции, полученной из активного фармацевтического ингредиента и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей, где композиция подходит для введения субъекту, такому как человек или животное, нуждающемуся в этом. Чтобы фармацевтически приемлемый состав подходил для введения человеку, состав должен обладать биологической активностью для лечения или предупреждения заболевания или состояния, раскрытого в данном документе, или должно существовать ожидание,

что состав будет обладать желаемой активностью в отношении "намеченного для лечения" заболевания или состояния. "Намеченное для лечения" заболевание или состояние в типичном случае представляет собой состояние или заболевание, опосредованное рецепторами лизофосфатидной кислоты. Заболевание или состояние, подлежащее лечению или предупреждению, в более типичном случае представляет собой заболевание или состояние, опосредованное рецепторами лизофосфатидной кислоты I типа. Фармацевтически приемлемый состав, подходящий для введения животному, не обязательно должен обладать биологической активностью для лечения или предупреждения заболевания или состояния, и его можно вводить животному в целях оценки возможной фармакологической или биологической активности соединения формулы I-XII. Эти составы должны, таким образом, подходить для лечения или предупреждения заболевания или состояния, раскрытого в данном документе, у животного, нуждающегося в этом, или подходить для оценки фармакологической или биологической активности соединения формулы I-XII. Композиции, подходящие только для применения в анализах *in vitro* или содержащие носитель, компонент или наполнитель в количестве, не допустимом в лекарственном препарате, специально исключены из определения фармацевтически приемлемого состава.

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

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

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

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

Нумерованные варианты осуществления.

Следующие варианты осуществления поясняют настоящее изобретение на примерах и не предполагают ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, имеют один или несколько стереоцентров, и каждый центр независимо существует в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Стереизомеры при необходимости получают с помощью таких способов, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью колонок для хиральной хроматографии. Способы и составы, описанные в данном документе, предусматривают применение фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру, соответствующую формулам (I-VI), а также активных метаболитов этих соединений, обладающих таким же типом активности. В некоторых случаях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в данном документе. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде солей, в том числе в виде фармацевтически приемлемых солей. Солевые формы включают неорганические соли присоединения, такие как соли F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻ и соли серной кислоты, и органические соли присоединения, такие как мезилат, бензилат, тозилат, цитрат, сукцинат, fumarат и малонат. В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде солей четвертичного аммония.

1) Соединение формулы I, имеющее структуру

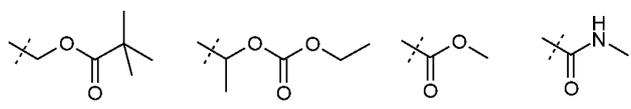


или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
 где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$,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

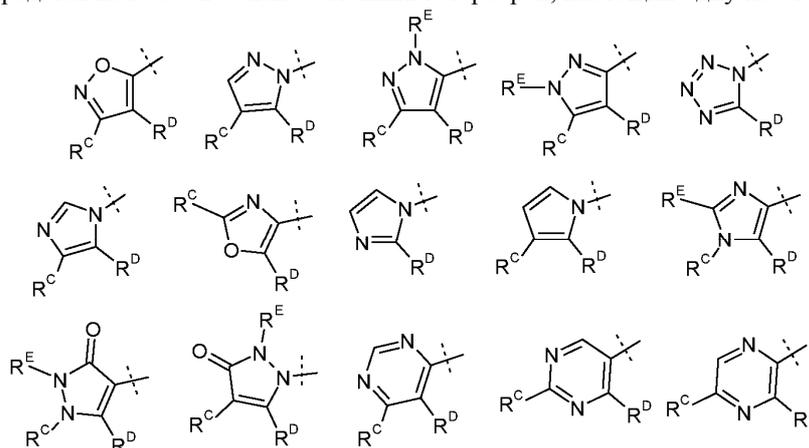
L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -фторалкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкилен или $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен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

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

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



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



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

где один из R^C и R^D представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_4 -фторалкил,

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

где X отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2-$;

R^E представляет собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -фторалкил;

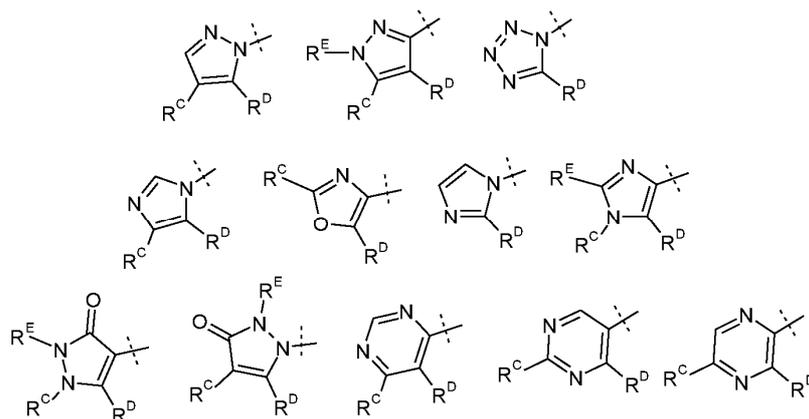
R^F представляет собой $-\text{H}$ или C_1 - C_4 -алкил, и

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

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

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

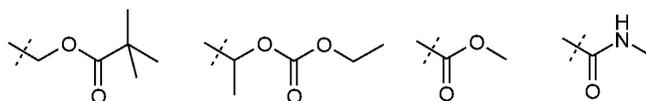
где каждый R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, за-



В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкил, C₃₋₆-циклоалкил или C₁₋₄-фторалкил, а R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, где R^F и каждый R^G независимо представляют собой -H или C₁₋₄-алкил.

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

В предпочтительных вариантах осуществления R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN или -C(=O)NHSO₂R^B, где R^B представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₄-алкил или имеет одну из следующих структур:



В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкилен, C₁₋₆-фторалкилен или замещенный или незамещенный C₁₋₆-гетероалкилен.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкилен или -UV-Z-, где -UV- определен как -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃-алкилен, Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкилен или C₁₋₆-фторалкилен; а n равно 0, 1 или 2.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления L^1 представляет собой -CH₂-

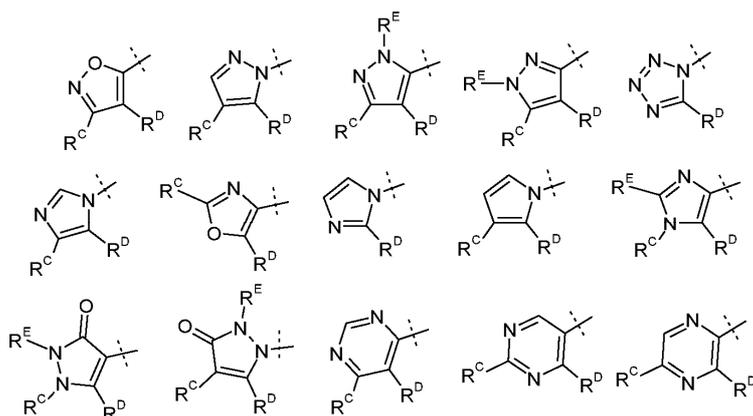


диметилметан (т.е. -C(CH₃)₂-) или -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃-алкилен; а Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкилен.

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкилен, C₁₋₆-фторалкилен, замещенный или незамещенный C₁₋₆-гетероалкилен, -O-, -S-, -S(=O)-, S(=O)₂-, -N(R^B)- или -C(=O)-.

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

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



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^C , определенный как -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкил, C₃₋₆-циклоалкил или C₁₋₄-фторалкил.

В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^C , определенный как -H, -F, -CN, -CH₃ или -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^D , определенный как -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, где X отсутствует или представляет собой -O-, -NH- или -CH₂-, где R^F представляет собой -H или C₁₋₄-алкил, а X, CY и R^G определены ранее.

В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^D , определенный как -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)CY, -N(R^F)C(=O)NHC(R^G)CY или -N(R^F)C(=O)CH₂-CY, где R^F представляет собой -H или C₁₋₄-алкил, а X, CY и R^G определены ранее.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^E , определенный как -H или C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-циклоалкил или C₁₋₄-фторалкил.

В более предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^E , определенный как -H, -CH₃, циклопропил или -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I содержат R^F , определенный как H, C₁₋₄-алкил или C₃₋₆-циклоалкил.

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

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I один R^G представляет собой -C₁₋₄-алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G, если имеется, представляет собой -H.

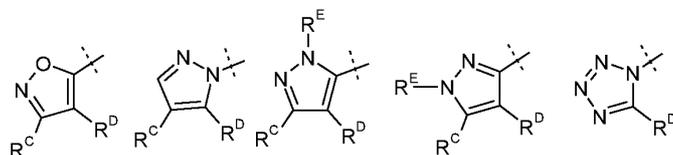
В других вариантах осуществления соединений формулы I R^G независимо представляет собой -H или C₁₋₄-алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный C₃₋₁₀-циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₂₋₁₀-гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C₃₋₁₀-циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₂₋₁₀-гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I CY представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил, замещенный или незамещенный C₃₋₁₀-циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂₋₁₀-гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H.

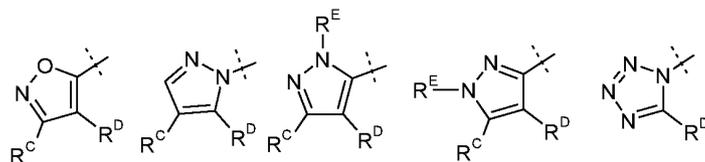
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



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

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

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



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

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

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

6) Соединение согласно вариантам осуществления 1, 2, 3, 4 или 5, где L^1 , если имеется, представляет собой геминально-замещенную алкильную, циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу или представляет собой $\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{OW}-$, $-\text{WO}-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW}-$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 -алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$, где R^L независимо представляют собой $-\text{H}$ или C_1-C_4 -алкил, или два R^L независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил и, взятые вместе с атомом углерода, к которому присоединены R^L , образуют карбоцикл, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен или C_1-C_6 -фторалкилен; а n равно 0, 1 или 2.

7) Соединение согласно варианту осуществления 6, где L^1 , если имеется, представляет собой $-\text{CH}_2-$,



или диметилметан, или $-\text{UV}-\text{Z}-$, где $-\text{UV}-$ определен как $-\text{WO}-$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой $-\text{CH}_2-$, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен.

8) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где R^F представляет собой $-\text{H}$.

9) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где R^G представляет собой $-\text{CH}_3$.

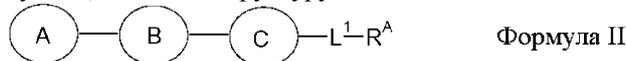
10) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

11) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где R^H представляет собой $-\text{H}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^J$, $-\text{SR}^J$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)_2$, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -фторалкил, C_1-C_4 -фторалкокси, C_1-C_4 -алкокси и C_1-C_4 -гетероалкил.

12) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где R^H независимо выбраны из $-\text{H}$, галогена, или замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкила, или замещенного C_1-C_4 -алкокси.

13) Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где R^H независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

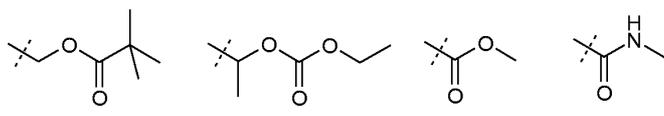
14) Соединение формулы II, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

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

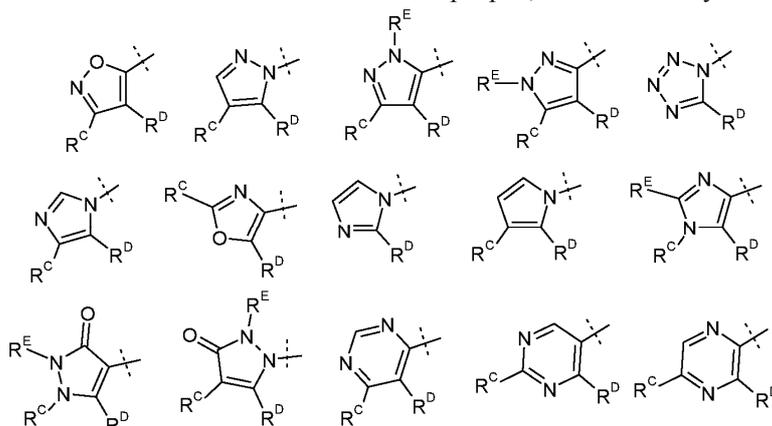
R^B представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 -алкил или имеет одну из следующих структур:



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

Z представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкилен или C₁-C₆-фторалкилен, или Z представляет собой -C(R^L)₂-; а n равно 0, 1 или 2;

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



где R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-фторалкил;

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

R^E представляет собой -H или C₁-C₄-алкил, C₁-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-фторалкил;

R^F представляет собой -H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₆-циклоалкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E, или один из R^G представляет собой C₁-C₄-алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G, если имеется, определен для R^E;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀-циклоалкилен, необязательно замещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен, при этом если кольцо В является замещенным, то кольцо В замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H;

кольцо С отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀-циклоалкилен, необязательно замещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H;

CY представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀-циклоалкил, необязательно замещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H, или

где каждый R^H представляет собой независимо выбранный -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^L)S(=O)₂R^L, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^L)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^L)C(=O)R^J, -N(R^L)C(=O)OR^J, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-фторалкокси, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-гетероалкил, и

где R^J представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆-фторалкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), и

каждый R^L независимо представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆-фторалкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(необязательно замещенный гетероарил), или

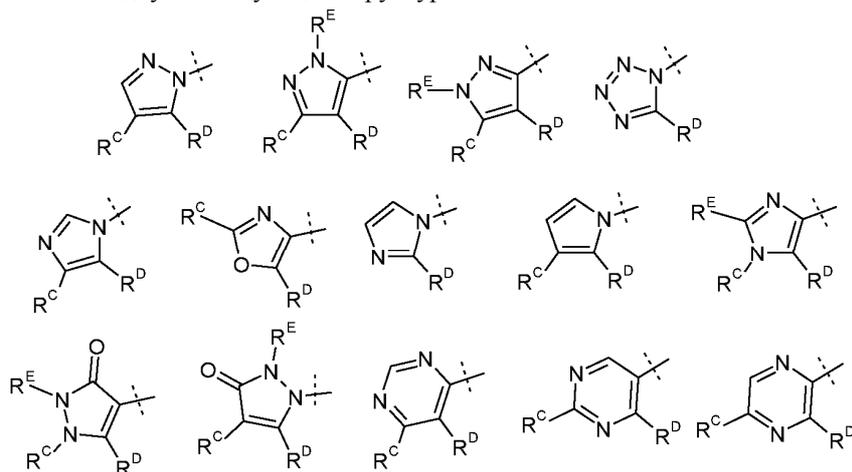
если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^L)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл,

или если W или Z представляют собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми

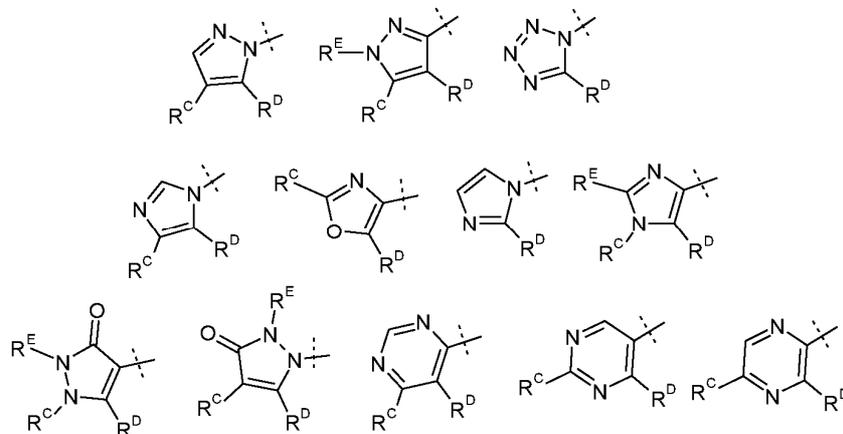
вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

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

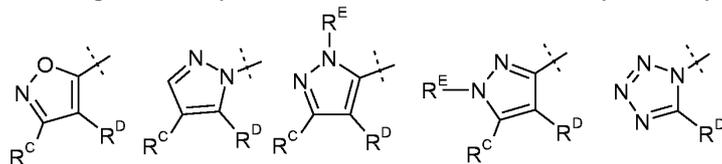
и R^C представляет собой $-H$ или $-CH_3$, и R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$, то кольцо А имеет одну из следующих структур:



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



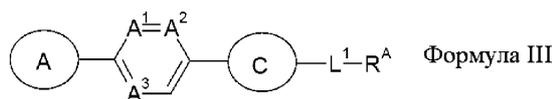
В предпочтительных вариантах осуществления кольцо А имеет одну из следующих структур:



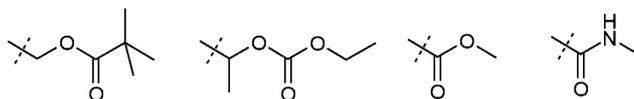
Особенно предпочтительные соединения формулы II содержат кольцо В и кольцо С, каждое из которых определено как 1,4-замещенный арил или гетероарил, R^A представляет собой CO_2H , а R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)CY$.

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

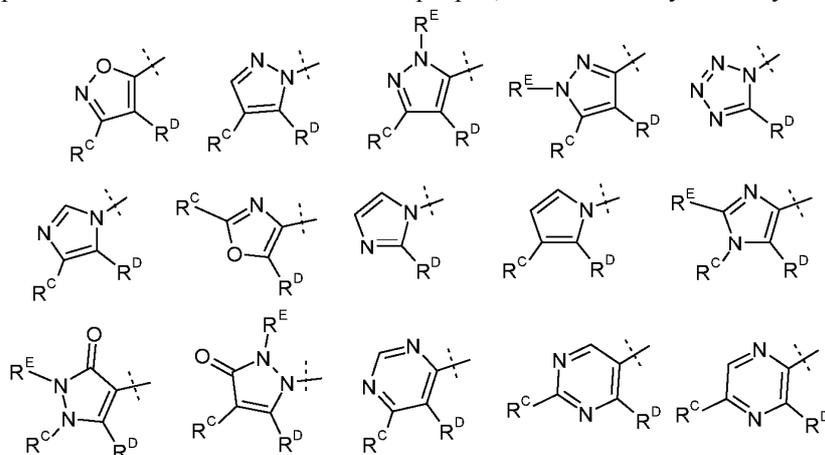
15) Соединение формулы III, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
 где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;
 R^B представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил или имеет одну из следующих структур:



L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкилен; или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкилен, или $-\text{UV-Z}$, где $-\text{UV}$ определен как $-\text{OW}$ -, $-\text{WO}$ -, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W}$ -, $-\text{WN}(\text{R}^J)$ -, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{SW}$ -, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}$ - или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)$ -, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2$ -, Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкилен или C_1 - C_6 -фторалкилен, а n равно 0, 1 или 2;
 кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



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

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

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

R^F представляет собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_6 -циклоалкил;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой $-\text{C}_1$ - C_4 -алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

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

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

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

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

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

или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил), или

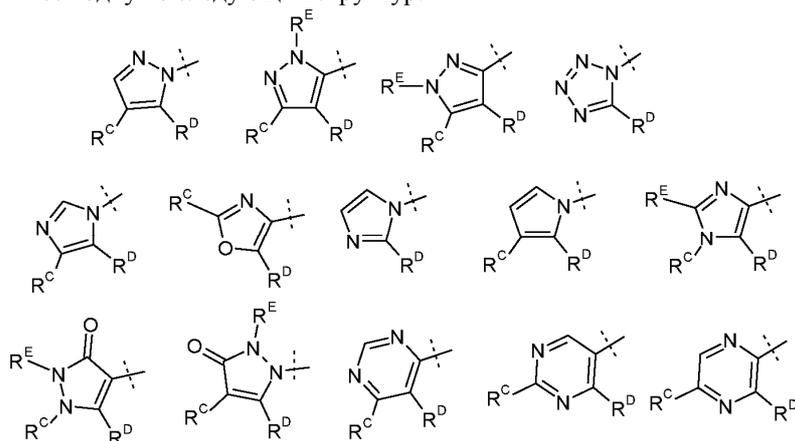
если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или N(R^L)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл, или

если W или Z представляет собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл,

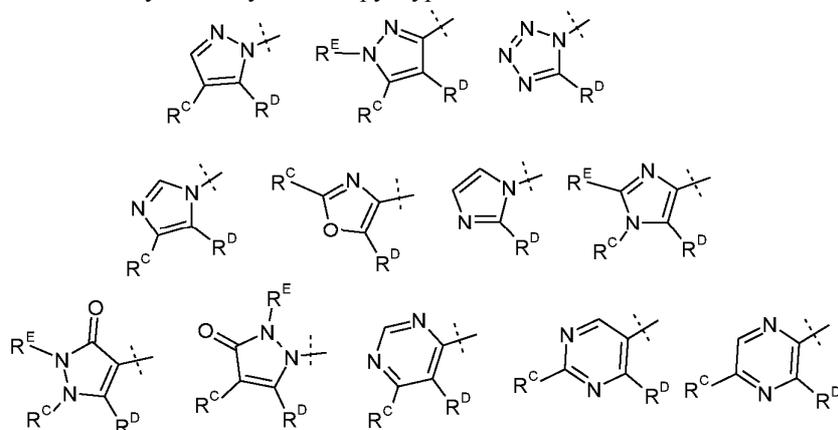
где если A¹, A² и A³ представляют собой =CH- или -CH=, кольцо C отсутствует, L¹ представляет собой -UV-Z, где -UV- представляет собой -N(R^F)C(=O)O-, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой -CH₃, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃,

или если кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀-циклоалкилен,

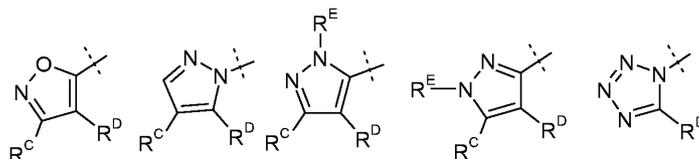
и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо A имеет одну из следующих структур:



а если кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L¹ представляет собой C₁-C₆-алкилен, R^C представляет собой -CH₃, а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо A имеет одну из следующих структур:

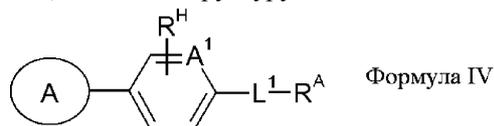


В предпочтительных вариантах осуществления кольцо A имеет одну из следующих структур:



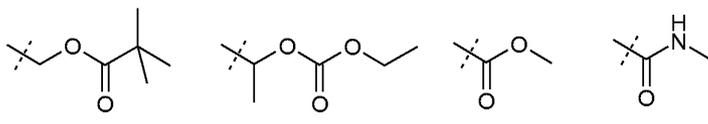
Особенно предпочтительные соединения формулы III содержат кольцо С, определенное как 1,4-замещенный фенил или пиридил, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, и R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)\text{-CY}$; L^1 представляет собой $-\text{UV-Z-}$, где $-\text{UV-}$ определен как $-\text{WO-}$, $-\text{WN}(\text{R}^J)\text{-}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)\text{-}$, где W представляет собой $-\text{CH}_2\text{-}$, Z представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен}$, R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, а R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)\text{-CY}$.

16) Соединение формулы IV, имеющее структуру



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

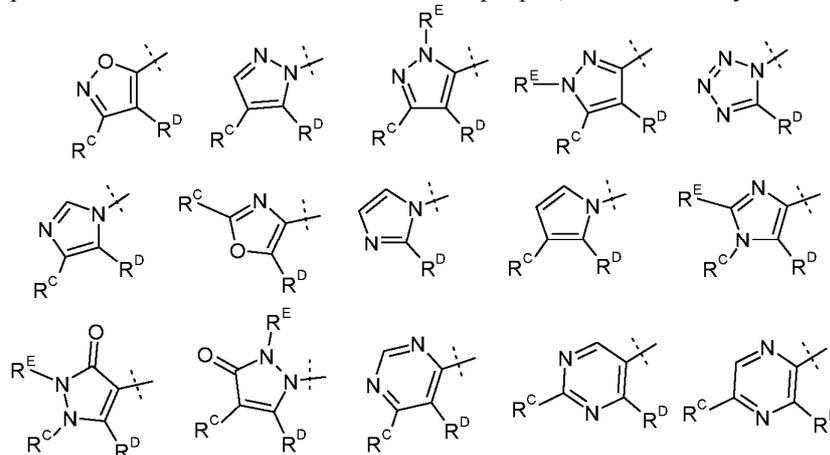
R^B представляет собой необязательно замещенный $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$ или имеет одну из следующих структур:



L^1 представляет собой $-\text{UV-Z-}$, где $-\text{UV-}$ определен как $-\text{OW-}$, $-\text{WO-}$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W-}$, $-\text{WN}(\text{R}^J)\text{-}$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})\text{-}$, $-\text{SW-}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W-}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)\text{-}$, где W представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкилен}$, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2\text{-}$, Z представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен}$ или замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-фторалкилен}$, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2\text{-}$; а n равно 0, 1 или 2;

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

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



где R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-фторалкил}$;

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

R^E представляет собой $-\text{H}$ или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-фторалкил}$;

R^F представляет собой $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$;

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$ и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

CY представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкил}$, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-гетероциклоалкил}$, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H ;

где каждый R^H независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-фторалкокси, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-гетероалкил;

где R^J независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил); и

каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

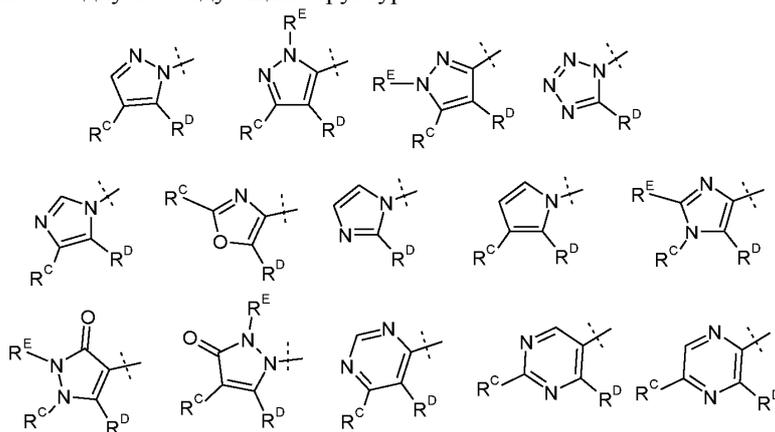
или если W или Z представляют собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

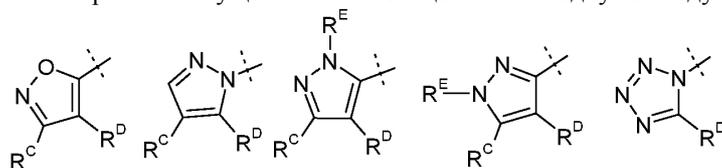
или если W представляет собой -C(R^L)₂-, то каждый R^L независимо представляет собой -H, C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл;

где A¹ представляет собой =CH-, L¹ представляет собой -UV-Z, где -UV- представляет собой -N(R^F)-C(=O)O-, где R^F представляет собой -H, R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)CY, где X представляет собой -O-, R^G представляет собой -CH₃, а R^F представляет собой -H, и R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃,

и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо A имеет одну из следующих структур:



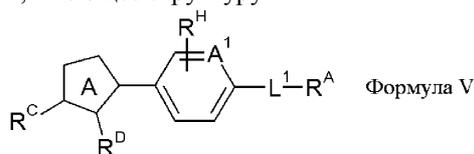
В предпочтительных вариантах осуществления кольцо A имеет одну из следующих структур:



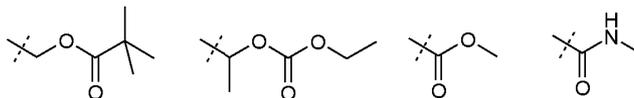
Особенно предпочтительные соединения формулы IV содержат L¹, определенный как -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой -CH₂-, Z представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкилен, R^A представляет собой -CO₂H, а R^D представляет

собой $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)CY$.

17) Соединение формулы V, имеющее структуру



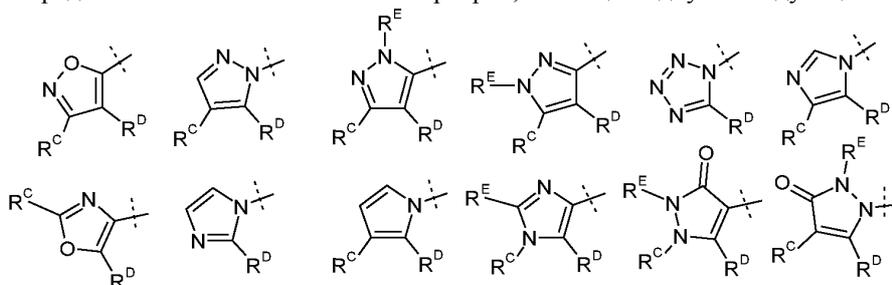
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
 где R^A представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, тетразолил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$,
 $-C(=O)NHSO_2R^B$, или $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;
 где R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или имеет одну из следующих структур:



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

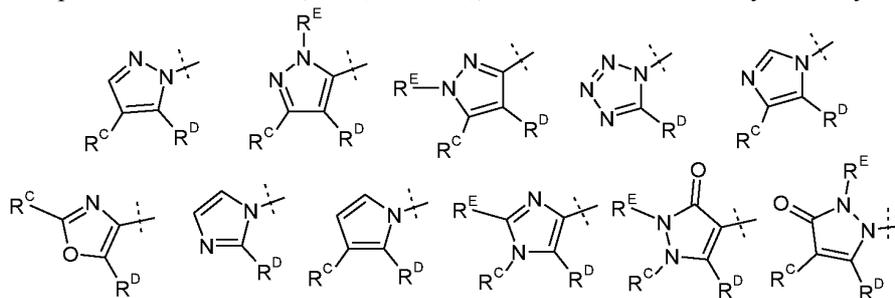
где каждый R^L независимо представляет собой $-H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, за-
 мещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -фторалкил, за-
 мещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил,

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

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

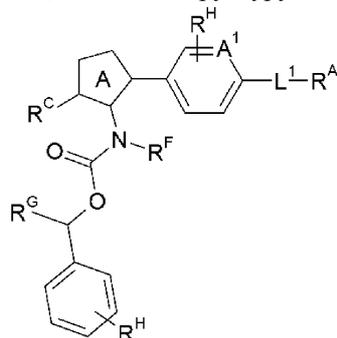
или если W или Z представляют собой $-C(R^L)_2-$, то каждый R^L независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 -алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл,

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



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

18) Соединение формулы VI, имеющее структуру:

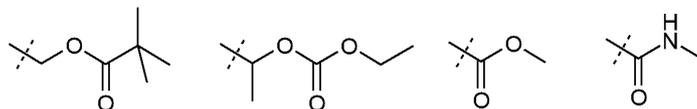


Формула VI

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

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

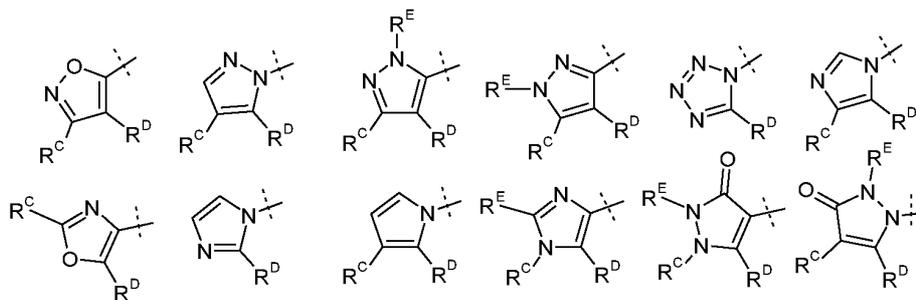
R^B представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 -алкил или имеет одну из следующих структур:



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

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

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



где R^C определен как -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкил, C₃₋₆-циклоалкил или C₁₋₄-фторалкил;

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

R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой -C₁₋₄-алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

R^F представляет собой -H, -C₁₋₄-алкил или -C₃₋₆-циклоалкил;

R^H независимо выбран из -H, галогена, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)^J, -S(=O)₂^J, -N(R^J)S(=O)₂^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)^J, OC(=O)^J, -CO₂^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-фторалкила, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-алкокси и C₁₋₄-гетероалкила;

где R^J представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁₋₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃₋₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃₋₆-циклоалкил), -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

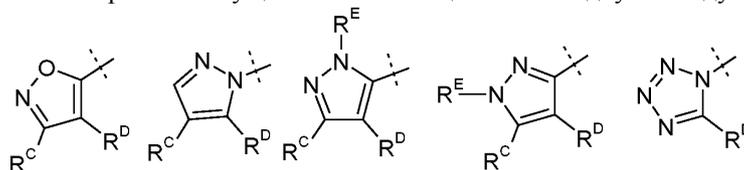
где каждый R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁₋₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃₋₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или

незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃₋₆-циклоалкил), -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁₋₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁₋₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁₋₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

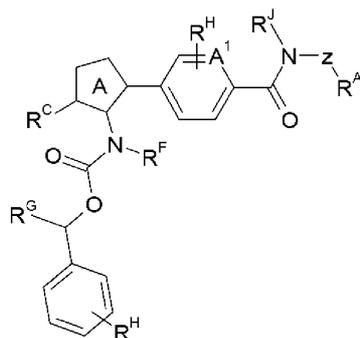
или если W или Z представляют собой -C(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁₋₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁₋₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

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



Особенно предпочтительные соединения формулы VI содержат L^1 в виде -UV-Z-, где -UV- представляет собой -C(=O)NH-, -CH₂O- или -CH₂NH-, Z представляет собой замещенный -CH-, а R^A представляет собой -CO₂H.

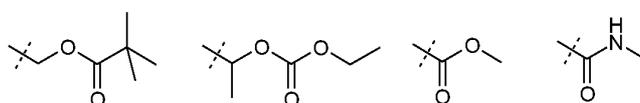
19) Соединение формулы VII, имеющее структуру



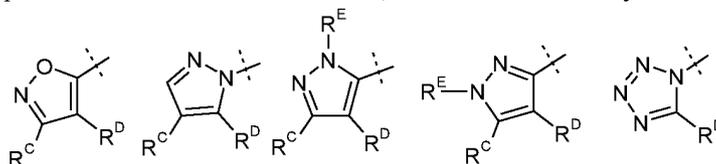
Формула VII

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

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



A независимо представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$; кольцо A имеет одну из следующих структур:



R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_4 -фторалкил;

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

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

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

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

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

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

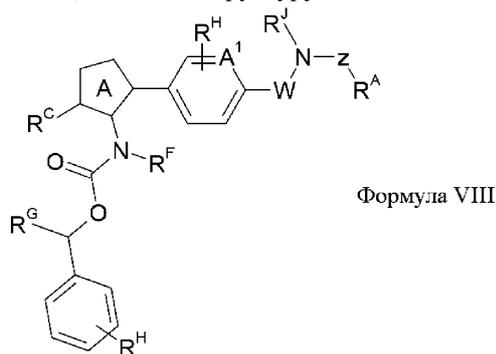
или если R^H представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ или $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет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

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

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

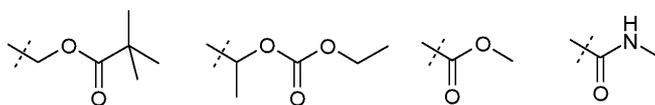
В особенно предпочтительных соединениях формулы VII R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

20) Соединение формулы VIII, имеющее структуру

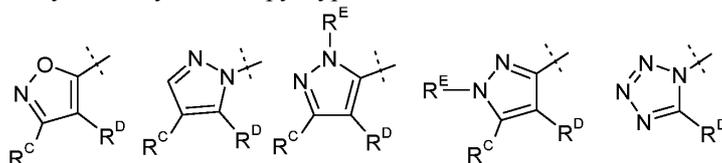


Формула VIII

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
 где R^A представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, тетразолил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;
 R^B представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или имеет одну из следующих структур:



A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$;
 кольцо A имеет одну из следующих структур:



R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_4 -фторалкил;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

или если R^H представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ или $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$, то каждый R^L независимо представляет собой $-\text{H}$ или C_1 - C_6 -алкил или группы R^L независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому

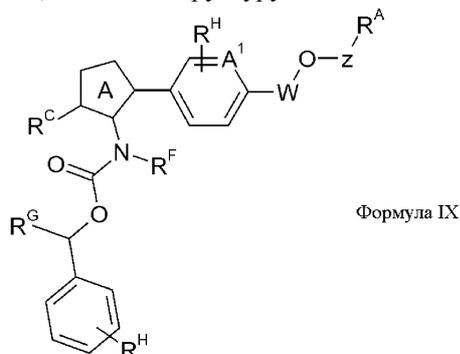
они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

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

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

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

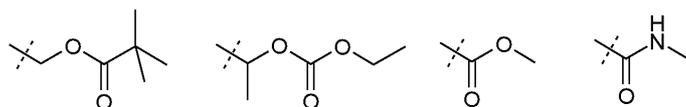
21) Соединение формулы IX, имеющее структуру



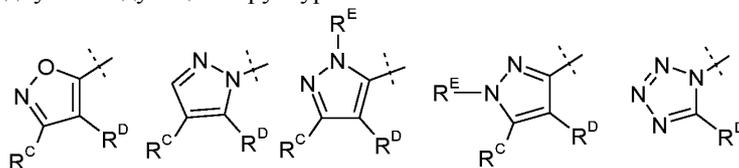
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

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

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



кольцо имеет одну из следующих структур:



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

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

R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-H$, C_1-C_4 -алкил или C_1-C_6 -циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой $-H$, C_1-C_4 -алкил или C_1-C_6 -циклоалкил, а R^G представляет собой C_1-C_4 -алкил, который, взятый вместе с замещенным R^H фенильным компонентом заместителя R^D кольца A и атомом углерода, к которому присоединены R^G и указанный фенильный компонент, образует карбоцикл;

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

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

W представляет собой $-C(R^L)_2-$;

Z представляет собой $-C(R^L)_2-$;

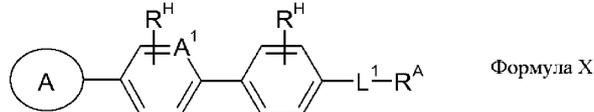
R^L независимо представляет собой $-H$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 -фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный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

незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или каждый из R^L в W или Z независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, при этом они, будучи взятыми вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл.

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

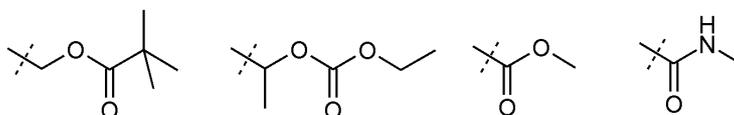
22) Соединение формулы X, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, тетразолил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B, или -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или имеет одну из следующих структур:



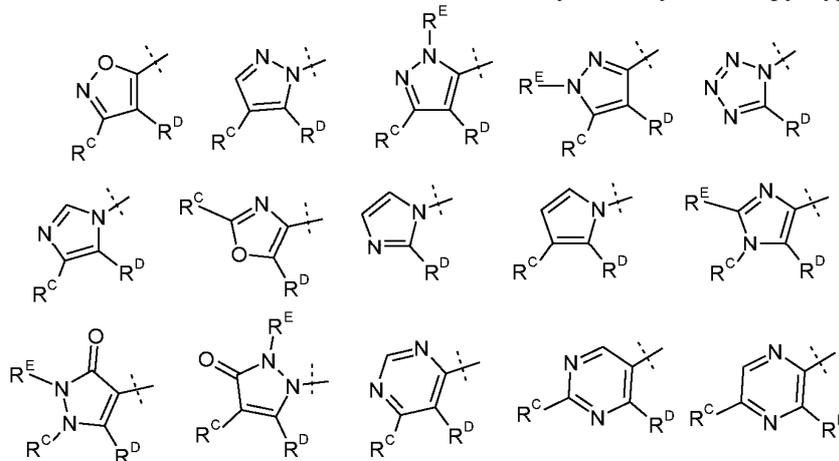
L¹ отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкилен; C₁-C₆-фторалкилен или необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкилен, или

L¹, если имеется, представляет собой -CH₂-,



или дизамещенный диметилметан.

A¹ представляет собой =N- или =CH-; кольцо A имеет одну из следующих структур:



R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-фторалкил;

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

R^E, R^F и R^G независимо представляют собой -H, или C₁-C₄-алкил, или C₃-C₆-циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой -H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₆-циклоалкил, и один R^G представляет собой C₁-C₄-алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G, если имеется, определен для R^E;

R^H представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-фторалкокси, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-гетероалкил;

R^J представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный

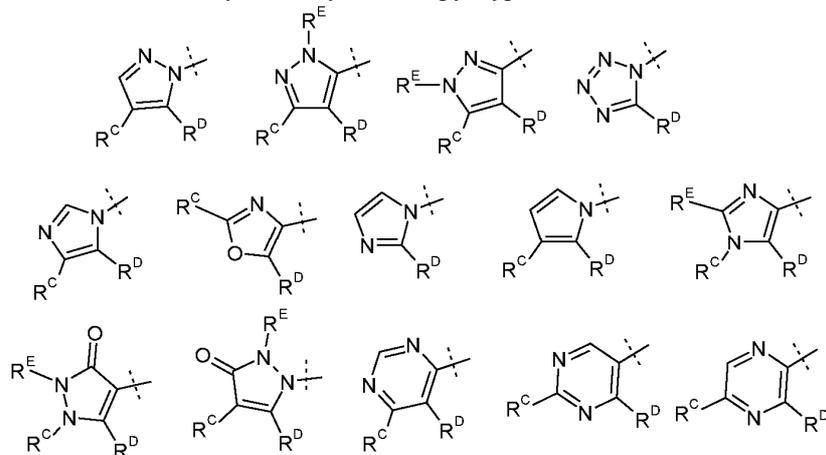
C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

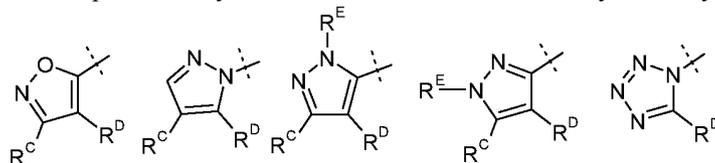
или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^L)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл;

CY представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H,

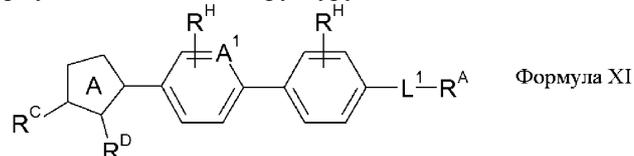
где если L¹ не отсутствует, и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо A имеет одну из следующих структур:



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

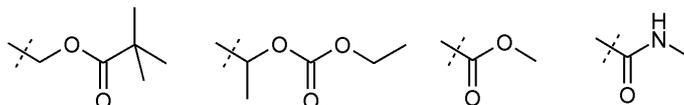


23. Соединение формулы XI, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^A представляет собой -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, тетразолил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B, или -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, или изостерный аналог группы карбоновой кислоты;

R^B представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или имеет одну из следующих структур:



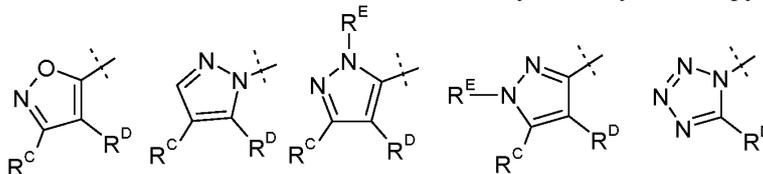
L¹ отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкилен; C₁-C₆-фторалкилен или необязательно замещенный C₁-C₆-гетероалкилен, или

L¹, если имеется, представляет собой -CH₂-



или дизамещенный диметилметан.

A^1 представляет собой =N- или =CH-; кольцо А имеет одну из следующих структур:



R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-фторалкил;

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

R^E , R^F и R^G независимо представляют собой -H, или C₁-C₄-алкил, или C₃-C₆-циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой -H, или C₁-C₄-алкил, или C₁-C₆-циклоалкил, и один R^G представляет собой C₁-C₄-алкил и, взятый вместе с CY и атомом углерода, к которому присоединены R^G и CY, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

R^H представляет собой -H, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-фторалкокси, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-гетероалкил;

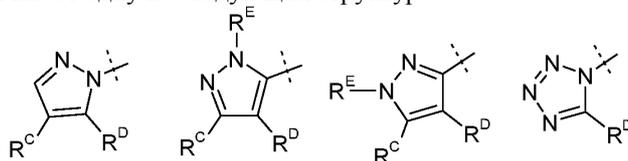
R^J представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил);

R^L независимо представляет собой -H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или -C₁-C₄-алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

или если R^H представляет собой -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ или -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, то каждый R^L независимо представляет собой -H или C₁-C₆-алкил или группы R^L независимо представляют собой C₁-C₆-алкил и при этом, будучи взятыми вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл,

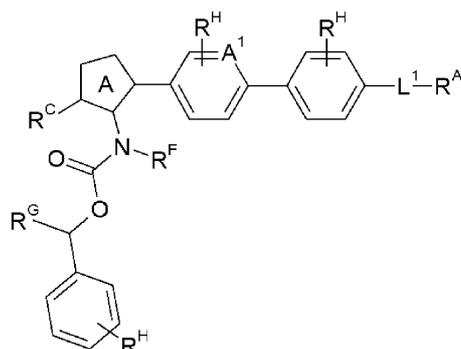
CY представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀-циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 R^H ,

где если L^1 не отсутствует, и R^C представляет собой -H или -CH₃, и R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, то кольцо А имеет одну из следующих структур:



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

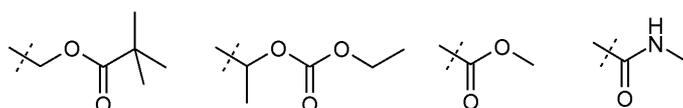
24) Соединение формулы XII, имеющее структуру



Формула XII

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

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

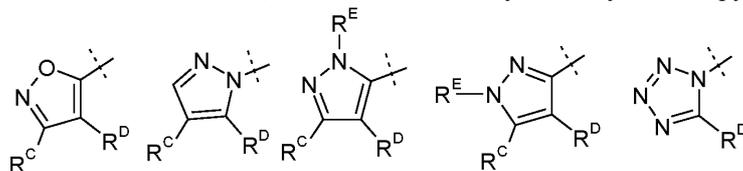


L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилен; C_1 - C_6 -фторалкилен или необязательно замещенный C_1 - C_6 -гетероалкилен, или L^1 , если имеется, представляет собой $-\text{CH}_2-$,



или дизамещенный диметилметан.

A^1 представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$; кольцо A имеет одну из следующих структур:



R^C представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_4 -фторалкил;

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

R^E , R^F и R^G независимо представляют собой $-\text{H}$, или C_1 - C_4 -алкил, или C_3 - C_6 -циклоалкил, или R^E и R^F независимо представляют собой $-\text{H}$, или C_1 - C_4 -алкил, или C_1 - C_6 -циклоалкил, и один R^G представляет собой $-\text{C}_1$ - C_4 -алкил и, взятый вместе с замещенным R^H фенильным компонентом заместителя R^D кольца A и атомом углерода, к которому присоединены R^G и указанный фенильный компонент, образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

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

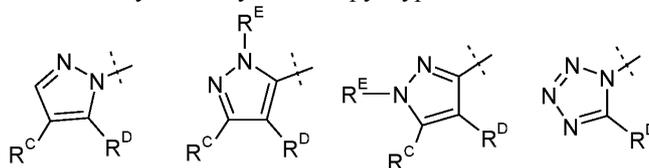
R^J представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил,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

R_L независимо представляет собой $-\text{H}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_4 -алкилен-(замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил), $-\text{C}_1$ - C_4 -алкилен-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-\text{C}_1$ - C_4 -алкилен-(замещенный или незамещенный арил) или $-\text{C}_1$ - C_4 -алкилен-(замещенный или незамещенный гетероарил),

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

29) Соединение согласно вариантам осуществления 20, 21 или 22, где соединение является соединением, селективным в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1R), где средство связывания (т.е. K_D) соединения с LPA1R составляет от приблизительно 1 мкМ до 1 пМ или менее. В предпочтительных вариантах осуществления K_D составляет 100 нМ или менее, более предпочтительно 10 нМ или менее.

30) Соединение из табл. 1.

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

32) Соединение согласно варианту осуществления 30, где соединение представляет собой (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пирозол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую

ния 42 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

67) Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 43 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

68) Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 44 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

69) Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 45 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

70) Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 46 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

71) Фармацевтически приемлемый состав, содержащий соединение согласно варианту осуществления 47 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, по сути состоящий из них или состоящий из них.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

83) Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой пролиферативное заболевание, включающее рак (солидную опухоль, метастазирование солидных опухолей, сосудистую фиброму, миелому, множественную миелому, саркому Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и т.п.) и инвазивное метастазирование раковых клеток, в том числе рак яичников, рак молочной железы и трижды негативный рак молочной железы и т.п.

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

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

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

87) Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание печени, включающее острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, холестатический зуд, портальную гипертензию, регенерационную недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гипофункцию печени, нарушение печеночного кровотока и т.п.

88) Способ согласно варианту осуществления 78, где LPA-опосредованное заболевание представляет собой заболевание почек, включающее хроническое заболевание почек, терминальную стадию почечной недостаточности, уремический зуд, нефропатию, в том числе диабетическую нефропатию, и т.п.

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

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

91) Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение выбрано из табл. 1.

92) Способ согласно любому из вариантов осуществления 78-90, где соединение представляет собой 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновую кислоту, 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)индан-2-карбоновую кислоту, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилуксусную кислоту, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановую кислоту, 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, 2(S)-[[4-[3-метил-4-((R)-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (S)-2-{4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбонил-амино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоилами-но)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)пропионовую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоилами-но)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикар-бониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-п-толилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-трифторметилфе-нил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-(4-цианофенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикар-бониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кисло-ту, (R)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фтор-фенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-3-(3,4-дифтор-фенил)-2-[[4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропа-новую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановую кислоту, (R)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту, (R)-3-(4-бромфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, ((R)-3-(4-хлорфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую ки-слоту, (R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановую кислоту, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенил-этоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-3-(2-фторфе-нил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую ки-слоту, (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтокс-икарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-3-(4-хлор-фенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(2-фторфенил)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-(4-трифторметилфенил)пропионовую кислоту, (R)-3-(2-хлорфенил)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензил-амино)пропионовую кислоту, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовую кислоту, 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтокс-

анта осуществления 53.

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

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

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

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

В предпочтительных вариантах осуществления применяемое(применяемые) в настоящее время средство(средства) выбрано(выбраны) из описанных в Merck Index, о которых известно, что они влияют на передачу сигналов с помощью рецепторов лизофосфатидной кислоты. В других предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I-XII) выбрано из табл. 1.

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

Примеры дополнительных терапевтических средств включают, без ограничения, любое из следующего: госсипол, дженасенс, полифенол E, хлорофузин, полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксцитидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб, гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD 184352, Таксол™ (паклитаксел) и аналоги препарата Таксол™, такие как Таксотер™, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600 125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивирин; акларубин; гидрохлорид акодазола; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастан; бензодепа; бикалутамид; гидрохлорид бисантрена; димезилат биснафида; бизелезин; сульфат блеомицина; натриевая соль бреквинара; бропиримин; бусульфат; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карцелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; мезилат кринатолола; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; гидрохлорид даунорубицина; децитабин; дексормаплатин; деазагуанин; мезилат деазагуанина; диазихон; доксорубин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропионат дромостанолона; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид эфлорнитина; эльзамитруцин; энлоплатин; энпромаст; эпипропидин; гидрохлорид эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; натриевая соль фосфата эстрамустина; этанидазол; этопозид; фосфат этопозид; этоприн; гидрохлорид фадрозолола; фазарабин; фенретинид; флоксурин; фосфат флударабина; фторурацил; флуорцитабин; фосхидон; натриевая соль фостриецина; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; гидроксимочевина; гидрохлорид идарубицина; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; гидрохлорид иринотекана; ацетат ланреотида; летрозол; ацетат лейпролида; гидрохлорид лиарозола; натриевая соль лометрексола; ломустин; гидрохлорид лозоксантрона; мазопрокол; маитанзин; гидрохлорид мехлорэтамидина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; натриевая соль метотрексата; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; пэгаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; гидрохлорид пироксантрона;

пликамицин; пломестан; натриевая соль порфимера; порфирамицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пуромицин; гидрохлорид пуромицина; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; натриевая соль спарфозата; спарзомицин; гидрохлорид спирогермания; спирумустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозотцин; сулофенур; тализомицин; натриевая соль текогалана; тегафур; гидрохлорид телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тес-толактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестол-лона; фосфат трицирибина; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин; гидрохлорид тубу-лозола; урамустин; уредепа; вапреотид; вертепорфин; сульфат винбластина; сульфат винкристина; вин-дезин; сульфат виндезина; сульфат винепидина; сульфат винглицината; сульфат винлейрозина; тартрат винорелбина; сульфат винросидина; сульфат винзолидина; ворозол; зениплатин; зиностатин; гидрохлорид зорубицина, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д., этиленимин, гексаме-тилмеламин, тиотепа, бусульфамид, кармустилин, ломустин, семустин, стрептозоцин или триазены, дакарба-зин, метотрексат, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин, меркаптопуридин, тиогуанин, пентостатин, ка-проат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат медроксипрогестерона, эстрогены, диэтилстил-бестрол, этинилэстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид, лейпро-лид, цисплатин, карбоблатин, митоксантрон, прокарбазин, митоган, аминоклутетимид, эрбулозол, дола-статин 10, изетионат мивобулина, винкристин, NSC-639829, дискодермолид, АВТ-751, алториртин А и алториртин С), спонгистатины 1-9, гидрохлорид цемадотина, эпотилов А, эпотилов В, эпотилов С, эпотилов D, эпотилов E, эпотилов F, N-оксид эпотилона В, N-оксид эпотилона А, 16-азаэпотилон В, 21-аминоэпотилон В, 21-гидроксиэпотилон D, 26-фторэпотилон, ауристин РЕ, соблидотин, криптофицин 52, витилеуамид, тубулизин А, канаденсол, centaureidin, онкоцидин АI, фиджианолид В, лаулималид, наркозин, носкапин, гемиастерлин, ацетилацетонат ванадоцена, инданоцин, элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десацетилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибеозид, карибео-лин, галихондрин В, диазонамид А, таккалонолид А, диозостатин, (-)-фенилагистин, миосеверин В, на-триевая соль фосфата ресверастатина, апрепитант, препараты из конопли, маринол и дронабинол, эри-тропозитин-альфа, филграстим, ритуксимаб, натализумаб, циклофосфамид, пеницилламин, циклоспорин, препараты на основе нитрозомочевины, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, метотрексат, азатио-прин, меркаптопуридин, аналоги пиримидинов, ингибиторы синтеза белков, дактиномицин, антрациклины, митомицин С, блеомицин, митрамицин, тимоглобулин® Атгам®, ОКТЗ®, базиликсимаб, даклизумаб, циклоспорин, такролимус, сиролимус, интерфероны, опиоиды, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохинин, миноциклин, рапамицин, микофеноловая кислота, мофетил микофенолата, FTY720, циклоспорин А (CsA) или такролимус (FK506), аспирин, сали-циловая кислота, гентизиновая кислота, салицилат холина и магния, салицилат холина, салицилат холина и магния, салицилат холина, салицилат магния, салицилат натрия, дифлунисал, карпрофен, фенпрофен, кальциевая соль фенпрофена, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутонал, кеторолак, трометамин кеторолака, напроксен, оксапрозин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофе-намат, натриевая соль меклофенамата, мефенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, бетаметазон, преднизон, алклометазон, альдостерон, амцино-нид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклесонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопред-нол, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезоксикортикостерон, десонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуклоролон, флудрокортизон, флудрокси-кортид, флуметазон, флунизолид, ацетонид флуоцинолона, флуоцинонид, флуокортин, флуокортолон, флуорометолон, флуперолон, флупредниден, флутиказон, формокортал, хальцинонид, галометазон, гид-рокортизон/кортизол, ацепонат гидрокортизона, бутепрат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, ло-тепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, ацепонат метилпреднизолон, фураат мометазо-на, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, уло-бетазол, пиоглитазон, клофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, фолиевая кислота, избогрел, озагрел, ри-догрел, дазоксифен, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, нисвастатин и розувастатин, эдаравон, витамин С, Тролокс™, цитиколин и минициклин, (2P)-2-пропилоктановая кисло-та, пропранолол, надолол, тимолол, пиндолол, лабеталол, метопролол, атенолол, эсмолол и ацебутолол, мемантин, траксопродил, тирофибан, ламифибан, аргатробан, эналаприл, цикланделат, лозартан, валсар-тан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, мепирамин (пириламид), антазолин, дифенгид-рамин, карбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидринат, фенирамин, хлорфенамин (хлорфенира-мин), дексхлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, цетиризин, циклизин, хлорциклизин, гидро-кисизин, меклизин, лоратадин, дезлоратадин, прометазин, алимемазин (тримепразин), ципрогептадин, аза-тадин, кетотифен, акривастин, астемизол, цетиризин, мизоластин, терфенадин, азеластин, эпинастин, левокабастин, олопатадин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин, бепотадин, муколитические сред-ства, антихолинергические средства, антитуссивные средства, болеутоляющие средства, отхаркивающие средства, альбутерол, эфедрин, эпинефрин, формотерол, метапротеренол, тербуталин, будесонид, цикле-сонид, дексаметазон, флунизолид, пропионат флутиказона, ацетонид триамцинолона, бромид ипратро-пия, псевдоэфедрин, теофиллин, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, зафирлукаст, амбризентан, бозен-

ство представляет собой стабилизатор мембран тучных клеток.

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

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

148) Композиция согласно варианту осуществления 146, где антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов представляет собой рупатадин, SM-12502, CV-3988 и WEB2170.

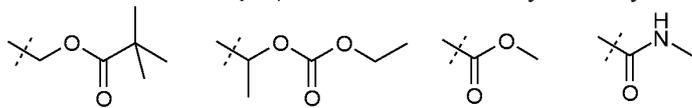
1A. Соединение, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле I



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

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

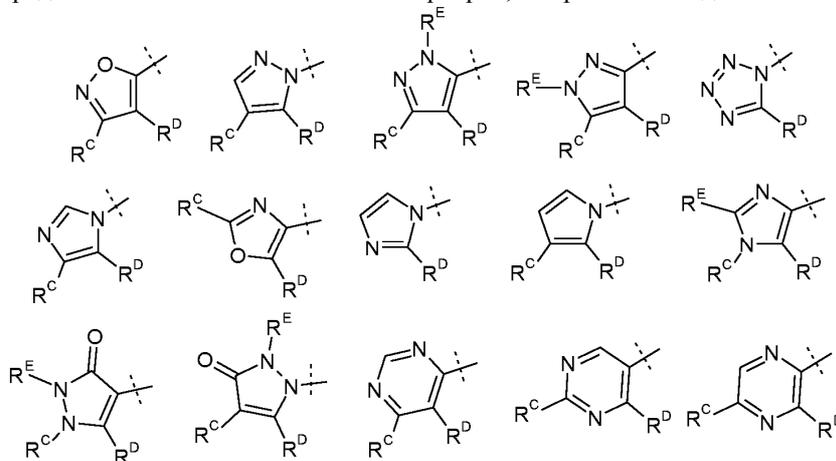
где R^B представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил или имеет одну из следующих структур:



L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилен, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -фторалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкилен или $-\text{UV-Z}$, где $-\text{UV}$ определен как $-\text{OW-}$, $-\text{WO-}$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W-}$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW-}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W-}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен или замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилен, или W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилен или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -фторалкилен, или Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$; где n равно 0, 1 или 2;

L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилен, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -фторалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкилен, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^J)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$;

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



где пунктирная линия указывает на точку присоединения кольца A к кольцу B ; где один из R^C и R^D представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил или $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -фторалкил, а другой R^C или R^D представляет собой $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)\text{-CY}$, $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2\text{-CY}$, $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(=\text{O})\text{X-CY}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^F)\text{-CH}(\text{R}^G)\text{X-CY}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{R}^G)_2\text{X-CY}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{X-N}(\text{R}^F)\text{-X-CY}$, где X отсутствует или представляет собой $-\text{O-}$, $-\text{NH-}$ или $-\text{CH}_2-$;

R^E представляет собой $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил или $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -фторалкил; R^F представляет собой $-\text{H}$ или $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил; R^G представляет собой независимо выбранный R^E , или один R^G представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил и, взятый вместе с атомом углерода, к которому присоединен R^G , и атомом углерода или гетероатомом, к которому присоединен CY , образует замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл, а другой R^G , если имеется, определен для R^E ;

CY представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H ;

где каждый R^H независимо выбран из $-\text{H}$, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^J$, $-\text{SR}^J$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^J$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$,

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

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

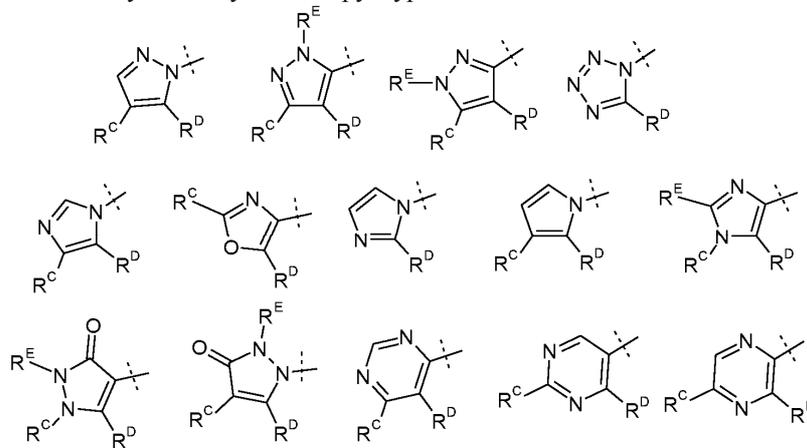
кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} -циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} -гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарил, при этом если кольцо B является замещенным, то кольцо B замещено 1, 2 или 3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

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

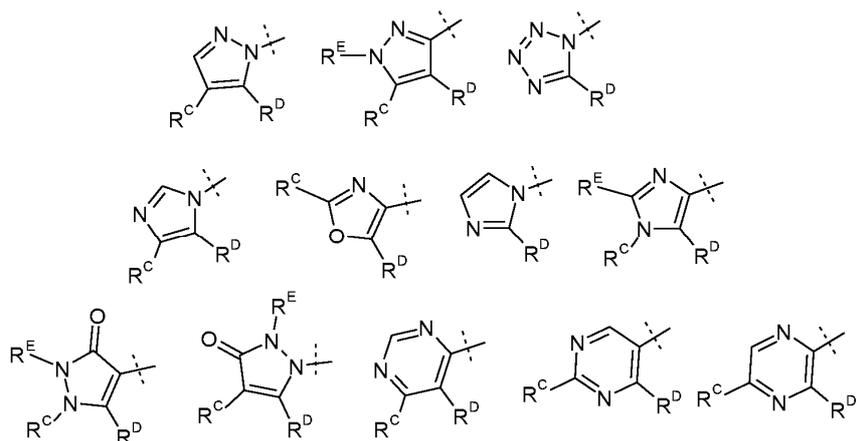
где если кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный арилен, кольцо C отсутствует, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой $-UV-Z-$, где $-UV-$ представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, где R^F представляет собой $-H$, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, где X представляет собой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

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

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

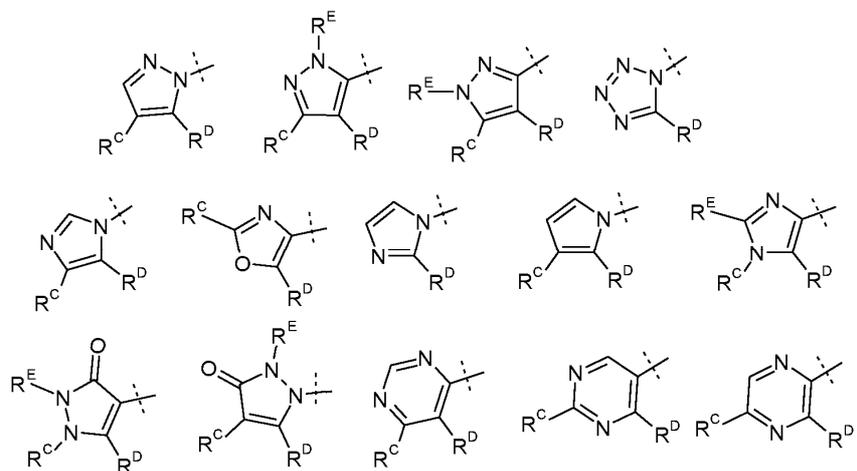


а если кольцо B представляет собой C_2 - C_{10} -гетероциклоалкилен, кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный арилен, L^2 отсутствует, L^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, R^C представляет собой $-CH_3$, а R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , то кольцо A имеет одну из следующих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



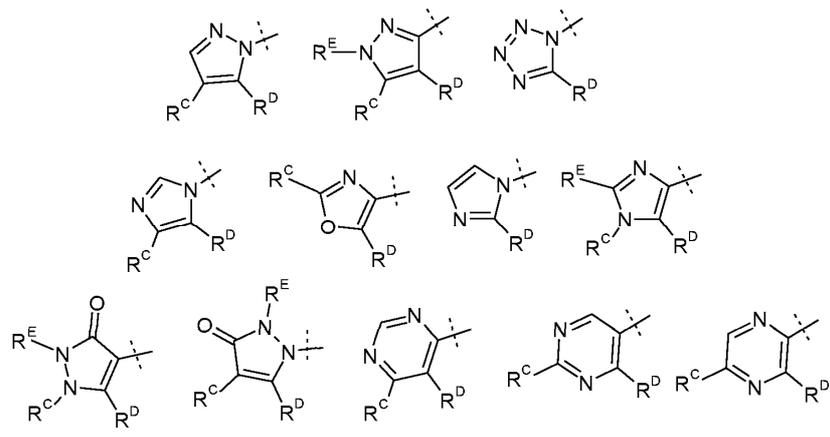
2A. Соединение согласно варианту осуществления 1А, где R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁₋₄-алкил, -C₁₋₄-алкил, -C₃₋₆-циклоалкил или -C₁₋₄-фторалкил, а R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)-C(=O)X-CY, где R^F и каждый R^G независимо представляют собой -H или C₁₋₄-алкил.

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



где R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY, а R^C представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃, кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, кольцо С отсутствует; L² отсутствует; L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- представляет собой -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- или -C(=O)N(R^J)-, где W представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃-алкилен; а n равно 0, 1 или 2; или кольцо В и кольцо С независимо представляют собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный арилен, L² отсутствует, L¹ представляет собой C₁₋₆-алкилен.

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



где кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен, а кольцо С представляет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

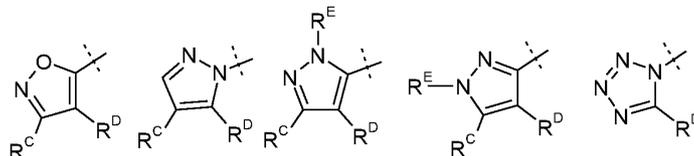
13А. Соединение согласно варианту осуществления 2А, где L^1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкилен или замещенный или незамещенный C_3 циклоалкилен (т.е. циклопропилдиил).

14А. Соединение согласно варианту осуществления 2, где L^1 представляет собой -CH₂-,



или -C(CH₃)₂-.

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



где R^C представляет собой -H, -CN, -CH₃ или -CF₃, R^D представляет собой -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY или -N(R^F)C(=O)X-CY, а L^1 представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -WO-, -WN(R^J)- или -C(=O)N(R^J)-.

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

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

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

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

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

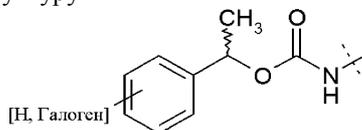
21А. Соединение согласно варианту осуществления 17А, где R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)OCH(CH₃)-CY, где R^F представляет собой -H и где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^J, где R^J представляют собой атомы галогенов.

22А. Соединение согласно варианту осуществления 21А, где R^D представляет собой -NH-

$C(=O)OCH(CH_3)-CY$, где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним R^J , где R^J представляет собой -F, -Cl или -Br.

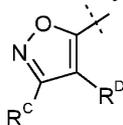
23А. Соединение согласно варианту осуществления 21А, где R^D представляет собой $-NH-C(=O)OCH(CH_3)CY$, где CY представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил представляет собой фенил, замещенный одним R^J , где R^J представляет собой -Cl.

24А. Соединение согласно варианту осуществления 19А, где R^D представляет собой $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$, имеющий структуру



25А. Соединение согласно пункту 19А, где R^D представляет собой $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$, где метильная группа в R^D находится в R-конфигурации.

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



где L^2 отсутствует, а кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, при условии, что если кольцо С не отсутствует, а L^1 представляет собой C_1-C_6 -алкилен, или кольцо С отсутствует, и L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ представляет собой $-N(R^F)-C(=O)O-$, и R^D имеет структуру $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ или $-N(R^F)-C(=O)X-CY$, и R^A представляет собой $-CO_2H$, то R^C отличается от -H, $-CH_3$ и $-CF_3$.

27А. Соединение согласно варианту осуществления 26А, где R^C представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CF_3$, а R^D представляет собой $-NH-C(=O)OCH(R^G)-CY$, где R^G представляет собой -H или $-CH_3$ в R- или S-конфигурации, а $-CY$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

28А. Соединение согласно варианту осуществления 26А, где L^2 и кольцо С отсутствуют, кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, а L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$.

29А. Соединение согласно варианту осуществления 26А, где L^2 и кольцо С отсутствуют, кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен, а L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где R^J представляет собой -H или $-CH_3$.

30А. Соединение согласно варианту осуществления 29А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-C(=O)NH-$ и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен.

31А. Соединение согласно варианту осуществления 29А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 -алкилен, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен.

32А. Соединение согласно варианту осуществления 29А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-W-NH-$, где W представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_3 -алкилен, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен.

33А. Соединение согласно варианту осуществления 26А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-WO-$, $-WN(R^J)-$ или $-C(=O)N(R^J)-$, где R^J представляет собой -H или $-CH_3$, и где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен, где алкилен представляет собой $-CH(CH_2\text{циклопропил})-$, $-CH(CH_2\text{арил})$ или $-CH(CH_2\text{гетероарил})$, где арил или гетероарил является замещенным или незамещенным.

34А. Соединение согласно варианту осуществления 33А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-C(=O)NH-$, $-WO-$ или $-W-NH-$, где W-представляет собой $-CH_2-$.

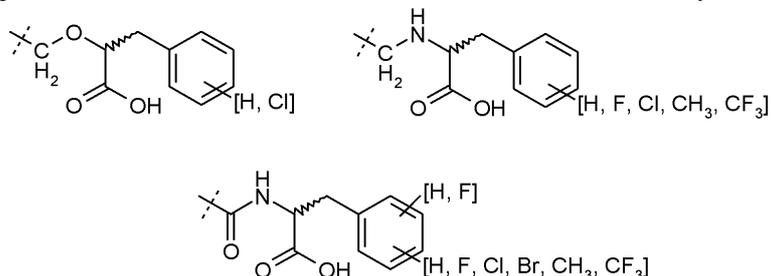
35А. Соединение согласно варианту осуществления 33А, где R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$.

36А. Соединение согласно варианту осуществления 33А, где L^1 представляет собой $-UV-Z$, где $-UV-$ определен как $-CH_2O-$, $-CH_2-NH-$ или $-C(=O)NH-$, где Z представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкилен, где алкилен представляет собой $-CH(CH_2\text{циклопропил})-$, $-CH(CH_2\text{арил})$ или $-CH(CH_2\text{гетероарил})$, где арил или гетероарил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными замещенными или незамещенными C_1-C_4 -алкилами или атомами галогенов.

37А. Соединение согласно варианту осуществления 36А, где указанные заместитель или заместители арила или гетероарила в $-CH(CH_2\text{ариле})$ или $-CH(CH_2\text{гетероариле})$, представляющие собой замещенный или незамещенный C_1-C_4 -алкил или галоген, выбраны из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl

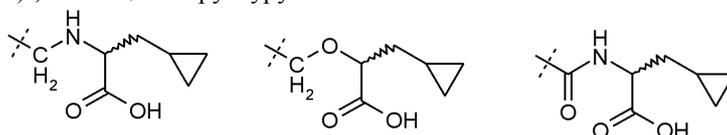
или -Br.

38А. Соединение согласно варианту осуществления 33А, где L^1 представляет собой -UV-Z- и где R^A представляет собой $-CO_2H$, к которому присоединен Z с образованием $-L^1-R^A$ (т.е. $-UV-Z-R^A$), где -UV- определен как $-C(=O)NH-$, $-WO-$ или $-W-NH-$, где -W- представляет собой $-CH_2-$, а Z представляет собой $-CH(CH_2\text{арил})$, где арил является замещенным или незамещенным, имеющего одну из следующих структур:

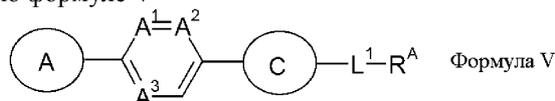


39А. Соединение согласно варианту осуществления 36А, где заместитель Z, представляющий собой $-CH(CH_2\text{арил})$, в $-L^1-R^A$ находится в R-конфигурации.

40А. Соединение согласно варианту осуществления 33А, где L^1 представляет собой -UV-Z- и где R^A представляет собой $-CO_2H$, к которому присоединен Z с образованием $-L^1-R^A$ (т.е. $-UV-Z-R^A$), где -UV- определен как $-C(=O)NH-$, $-WO-$ или $-W-NH-$, где -W- представляет собой $-CH_2-$, а Z представляет собой $-CH(CH_2\text{циклопропил})$, имеющего структуру

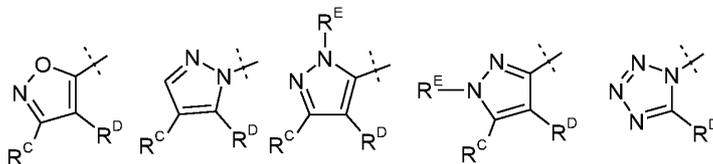


41А. Соединение согласно вариантам осуществления 1А, 2А, 3А или 4А, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле V

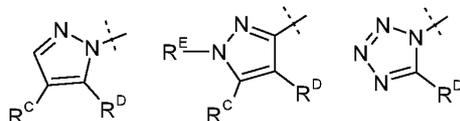


где A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой $-N=$, $=N-$, $=CH-$ или $-CH=$.

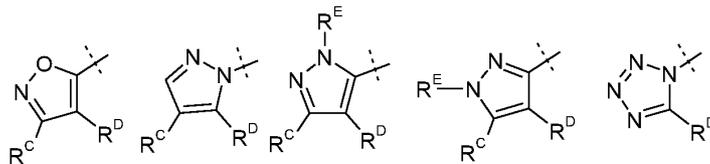
42А. Соединение согласно варианту осуществления 41А, где кольцо А имеет одну из следующих структур:



где если L^1 представляет собой C_1-C_6 -алкилен, R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где R^F представляет собой $-H$, R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , а R^C представляет собой $-H$ или $-CH_3$, то кольцо А имеет одну из следующих структур:

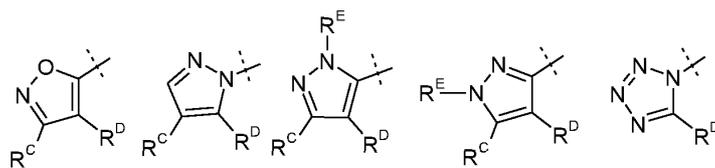


43А. Соединение согласно варианту осуществления 41А, где кольцо А имеет одну из следующих структур:



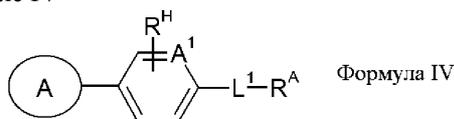
где кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или гетероарил, L^1 представляет собой C_1-C_6 -алкилен, R^A представляет собой $-CO_2H$ или CO_2R^B , R^D представляет собой $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где R^F представляет собой $-H$, R^G представляет собой $-CH_3$, а CY представляет собой замещенный фенил, и R^C представляет собой $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ -алкил, $-C_2-C_4$ -алкил, $-C_3-C_6$ -циклоалкил или $-C_2-C_4$ -фторалкил.

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

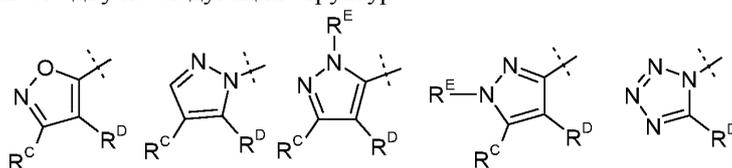


где кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арилен или гетероарилен, L¹ представляет собой C₁-C₆-алкилен, R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B, R^D представляет собой -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, где X представляет собой -O-, R^F представляет собой -CH₃, R^G представляет собой -H или CH₃, а CY представляет собой замещенный фенил, и R^C представляет собой -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-алкил, -C₃-C₆-циклоалкил или -C₁-C₄-фторалкил.

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

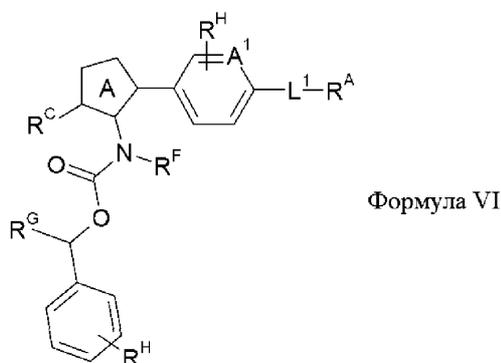


где кольцо А имеет одну из следующих структур:

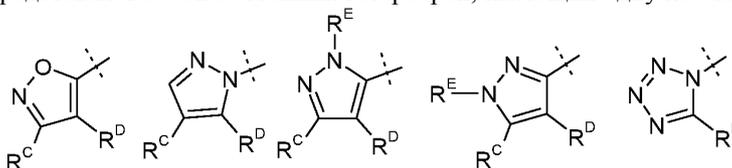


где A¹ представляет собой =N- или =C-; R^D представляет собой -NR^FC(=O)OCH(R^G)CY; L¹ представляет собой -UV-Z-, где -UV- определен как -C(=O)N(R^J)-, где R^J представляет собой -H или -CH₃; R^F и R^G независимо представляют собой -H или -CH₃; а R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B.

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

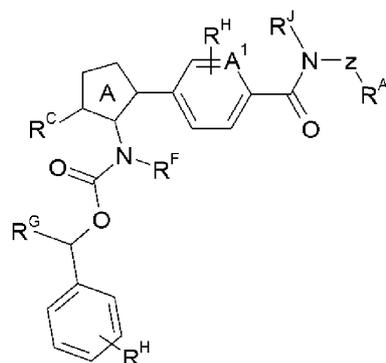


где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарен, имеющий одну из следующих структур:



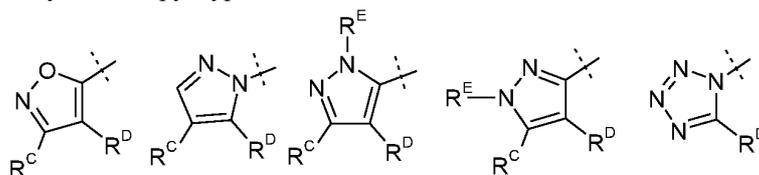
где R^D представляет собой заместитель -N(R^F)C(=O)CH(R^G)CY в формуле VI, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H, а R^C представляет собой -H, -CH₃, CF₃ или -F; R^A представляет собой -CO₂H или -CO₂R^B; и R^F и R^G независимо представляют собой -H или -CH₃; и R^H независимо представляют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

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



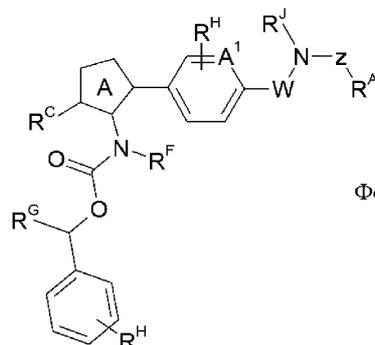
Формула VII

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



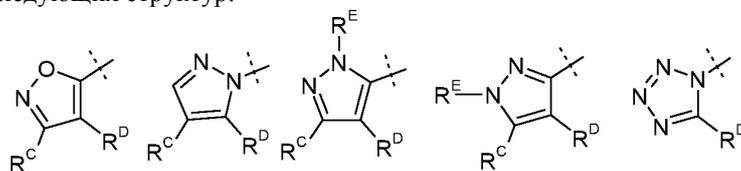
где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; а R^C представляет собой $-H$, $-CH_3$, CF_3 или $-F$; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; R^E и R^F независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 -алкил;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

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



Формула VIII

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

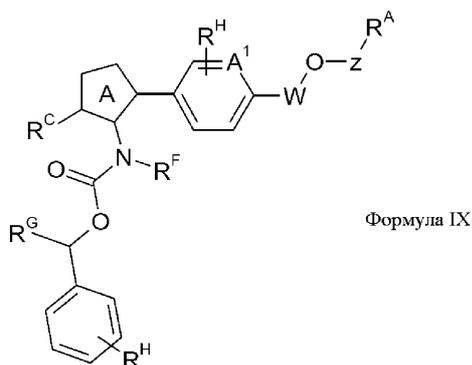


где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; W представляет собой $-C(R^L)_2-$ или

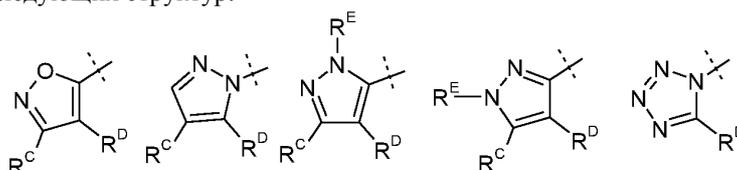


R^E и R^F независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_4 -алкил; R^G представляет собой $-H$ или $-CH_3$; R^H независимо представляют собой $-H$, галоген, $-CH_3$ или $-CF_3$; а Z представляет собой $-C(R^L)_2$, где один R^L представляет собой $-H$, а другой R^L представляет собой $-H$ или C_1-C_4 -алкил.

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



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

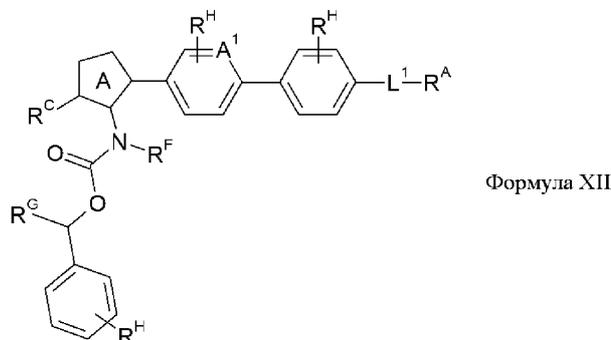


где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; где W представляет собой $-C(R^L)_2-$ или

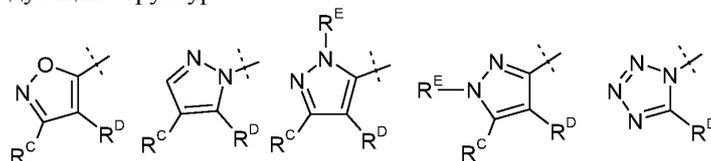


R^E и R^F независимо представляют собой -H или C_1-C_4 -алкил; R^G представляет собой -H или $-CH_3$; R^H независимо представляют собой -H, галоген, $-CH_3$ или $-CF_3$; а Z представляет собой $-C(R^L)_2$, где один R^L представляет собой -H, а другой R^L представляет собой -H или C_1-C_4 -алкил.

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



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



где R^D представляет собой заместитель $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)CY$ в формуле VII, где CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ; R^A представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2R^B$; где W представляет собой $-C(R^L)_2-$ или



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

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

нил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-дифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбонил-амино]-4-фторпиразол-1-ил} дифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенил-этоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]дифенил-4-ил} циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]-дифенил-4-ил} циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4-{5-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]-пиридин-2-ил} фенил)циклопропанкарбоновую кислоту.

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры

Способы HPLC.

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

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

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

Способ 3. Колонка SunFire™ (Waters) C18, размер 2,1 мм × 50 мм; растворитель А: 0,05% TFA в воде, растворитель В: 0,05% TFA в ацетонитриле; скорость потока - 0,8 мл/мин; градиент: от 10% В до 90% В за 2,4 мин с удержанием при 90% В в течение 1,25 мин и от 90% В до 10% В за 0,25 мин с удержанием при 10% В в течение 1,5 мин; UV-детектор - канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

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

Этап 1. трет-Бутиловый сложный эфир 2-(4-карбоксиметилбензоил)-3-оксомасляной кислоты.

К суспензии хлорида магния (8,48 г, 89,0 ммоль) в дихлорметане (88 мл), которая была охлаждена до 0°C, добавляли трет-бутилацетоацетат (15,1 мл, 89,0 ммоль). К смеси добавляли пиридин (13,8 мл, 171 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 15 мин. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли метиловый сложный эфир 4-(хлоркарбонил)бензойной кислоты (17,0 г, 85,6 ммоль) в дихлорметане (88 мл). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин, а затем при комнатной температуре в течение 90 мин. На данном этапе смесь обрабатывали 0,2М раствором соляной кислоты (10 мл). Органический слой разбавляли дихлорметаном (70 мл), промывали 0,2М раствором соляной кислоты (30

мл), отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали желтое масло, которое непосредственно применяли на следующем этапе (17,1 г, 68%). Способ 2, Rt 5,4 мин MS (ESI) масса/заряд 321,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

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

Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(4-карбоксиметилбензоил)-3-оксомаляной кислоты [пример 1, этап 1] (7,45 г, 23,2 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (5,17 г, 74,4 ммоль), этанола (46,5 мл) и воды (32,2 мл) нагревали при 60-62°C в течение 2 ч. На этой стадии реакционной смеси позволяли охладиться и полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали неочищенный продукт, который изначально очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат 9/1 в качестве растворителя для элюирования с получением трет-бутилового сложного эфира 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (4,69 г, 64%). Способ 2, Rt 6,14 мин MS (ESI) масса/заряд 318,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

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

5-(4-Метилкарбоксифенил)-3-метилизоксазол-4-илкарбоновую кислоту [пример 1, этап 3] (3,91 г, 15,0 ммоль) суспендировали в толуоле (120 мл) и к этим компонентам добавляли диизопропилэтиламин (3,13 мл, 18,0 ммоль). К полученному в результате раствору добавляли дифенилфосфорилазид (3,56 мл, 16,5 ммоль) и эту смесь нагревали до 90°C. Через 15 мин медленно добавляли 1-(2-хлорфенил)этанол (2,98 мл, 22,5 ммоль) и нагревание продолжали в течение 4 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться в течение ночи. Эту смесь разбавляли толуолом, переносили в делительную воронку, экстрагировали водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (8,34 г). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте от 30 до 40% этилацетата в гексанах, с получением очищенного продукта (3,59 г, 58%) в виде трех фракций. Способ 2, Rt 5,70 мин MS (ESI) масса/заряд 415,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

Метилловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 1, этап 4] (1,5 г, 3,62 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (1/1: 20 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (5,1 мл 1М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 2, переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (0,8 г, 55%). Способ 2, Rt 4,77 мин MS (ESI) масса/заряд 401,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Этап 6. Метилловый сложный эфир 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту (202 мг, 2 ммоль) в метаноле (4 мл) охлаждали до -10°C и к этим компонентам по каплям добавляли тионилхлорид (581 мкл, 8 ммоль). Смеси позволяли нагреться и ее затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток повторно растворяли в кипящем спирте. К охлажденному раствору добавляли диэтиловый эфир до точки помутнения и тогда смесь подвергали искусственному охлаждению в течение 2 дней. Из полученного в результате осадка получали продукт (223 мг, 67%) который применяли на этапе 7.

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

К 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоте [пример 1, этап 5] (49,8 мг, 0,12 ммоль) добавляли 1-гидроксибензотриазол (18 мг, 0,13 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)этилкарбодимид (EDCI: 25 мг, 0,13 ммоль), дихлорметан (2 мл), диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,30 ммоль) и метилловый сложный эфир 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты [пример 1, этап 6] (20 мг, 0,13 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение ночи. На этой стадии смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), раствором лимонной кислоты (5 мл) и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (101 мг). Остаток очищали посредством препаративной TLC, элюируя 40% об./об. смесью этилацетата и гексана. После экстракции очищенного вещества в виде полосы получали продукт (55 мг, 92%). Способ 2, Rt 4,76 мин MS (ESI)

масса/заряд 498,4 [M+H⁺].

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

Метиловый сложный эфир 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)циклопропанкарбоновой кислоты [пример 1, этап 7] (55 мг, 0,11 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 1:1 и обрабатывали гидроксидом лития (8 мг, 0,33 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. На этой стадии pH доводили до 2 соляной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (190 мг). Остаток очищали посредством препаративной TLC, элюируя 45% об./об. смесью ацетона и дихлорметана. После экстракции очищенного вещества в виде полосы получали продукт (22 мг, 41%). Способ 2, Rt 4,30 мин MS (ESI) масса/заряд 484,6 [M+H⁺].

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

Этап 1. Метиловый сложный эфир 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты.

Метиловый сложный эфир 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из гидрохлорида 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты (214 мг, 1 ммоль), который применяли непосредственно. Выход: 155 мг (68%).

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

Метиловый сложный эфир 2-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)индан-2-карбоновой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 7 примера 1, из 1-(4-{4-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 1, этап 5] (49,8 мг, 0,12 ммоль) и метилового сложного эфира 2-амино-2-инданкарбоновой кислоты [пример 2, этап 1]. Выход: 55 мг (81%). Способ 2, Rt 5,49 мин MS (ESI) масса/заряд 574,6 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Этап 1. Метиловый сложный эфир D-фенилаланина.

Метиловый сложный эфир D-фенилаланина получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 1, из D-фенилаланина (1,12 г, 7 ммоль). Выход: 650 мг (53%).

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

Метиловый сложный эфир 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)фенилпропановой кислоты получали согласно процедуре, сходной с опи-

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

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

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

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

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

Метиловый сложный эфир 2(R)-[[4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 4 примера 1, из 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (1,55 г, 5,9 ммоль) и 1-(R)-(+)-фенилэтанола. Выход: 1,18 г (52%).

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

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

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

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

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

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

Пример 6. 2(S)-[[4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

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

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

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

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

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

Смесь трет-бутилового сложного эфира 5-(4-метоксикарбонилфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и трет-бутилового сложного эфира 3-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 7, этап 1] (5,00 г, 15,13 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (120,0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (40,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50,0 мл). Его затем экстрагировали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (40 мл). Отделенный водный слой промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Затем его обрабатывали с помощью 1М HCl до pH 2. Затем его экстрагировали этилацетатом (2×35 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением белой твердой смеси кислот (3,0 г, 72%). TLC на пластине с силикагелем (15% ацетон в DCM): два флуоресцентных пятна, соответствующие двум изомерам с Rf. 0,2 и Rf. 0,125. Способ 3, Rt 2,94 мин MS (ESI) масса/заряд 275,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$;

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

Смесь изомерных кислот [пример 7, этап 2] (6,0 г, 21,88 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (180,0 мл) в атмосфере азота и при перемешивании. Затем добавляли диизопропилэтиламин (3,39 г, 26,24 ммоль). Получали прозрачный раствор, к которому добавляли дифенилфосфориазид (7,22 г, 26,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 95°C. Затем по каплям добавляли (R)-(+)-1-фенилэтиловый спирт (4,008 г, 32,8 ммоль) при 95°C в течение периода 40 мин. Затем реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 5 ч при 95°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день ее разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (200,0 мл) и водой (2 × 500 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного маслянистого карбамата (12,5 г). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2), первоначального элюирования с помощью DCM (250 мл) и последующего градиентного элюирования смесью ацетон: DCM (от 2% ацетона в DCM до 10% ацетона в DCM). Получали два чистых изомера. Получали быстродвижущийся изомер (1,667 г, 19,4%) и медленно движущийся изомер (2,132 г, 24,77%) [$> 95\%$ чистоты по результатам HPLC]. Получали фракцию, содержащую смесь изомеров (0,812 г, 9,4%). А) Медленно движущееся пятно: способ 3, Rt 2,78 мин MS (ESI) масса/заряд 394,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; предварительно определено как метилловый сложный эфир (R)-4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоты. В) Быстродвижущееся пятно. Способ 3, Rt 2,80 мин MS (ESI) масса/заряд 394,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$; предварительно определено как метилловый сложный эфир (R)-4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоты.

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

Метилловый сложный эфир 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 3В] (240 мг, 0,61 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (2/1 об./об., 2,25 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1,2 мл 1М водного раствора, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH 2, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 40 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (180 мг, 78%). Способ 3, Rt 2,81 мин MS (ESI) масса/заряд 380,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

К 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]бензойной кислоте [пример 7, этап 4] (100 мг, 0,26 ммоль) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (43 мг, 0,32 ммоль), EDCI (67 мг, 0,34 ммоль), диметилформамид (2 мл), диизопропилэтиламин (184 мкл, 1,06 ммоль) и метилловый сложный эфир D-фенилаланина [пример 4, этап 1] (86 мг, 0,39 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение ночи. На этой стадии смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали 1н. раствором гидроксида натрия (10 мл) и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (193 мг), который очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте этилацетат/дихлорметан, с получением титульного соединения (95 мг, 68%). По результатам HPLC чистота составляла $> 95\%$. Способ 3, Rt 2,91 мин MS (ESI) масса/заряд 541,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

Метилловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2Н-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовой кислоты [пример 7, этап 5] (95 мг, 0,176 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 2:1 (2,25 мл) и обрабатывали 1М раствором гидроксида лития (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH водного слоя доводили до 2 соляной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта

(112 мг). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте дихлорметан/ацетон. (90 мг, 97%). Способ 3, Rt 2,90 мин MS (ESI) масса/заряд 527,5 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Метилловый сложный эфир (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 5 примера 7, из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 4] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 9, этап 1]. Выход: 59 мг (80%).

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

(R)-2-[[4-[2,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту получали согласно процедуре, сходной с описанной для этапа 6 примера 7, из метилового сложного эфира (R)-2-{4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензоиламино}-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 9, этап 2] (59 мг, 0,11 ммоль) с получением 55 мг продукта (87%). Способ 3, Rt 2,73 мин MS (ESI) масса/заряд 545,4 [M+H⁺].

Пример 10. (R)-2-[[4-[1,5-Диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]-3-(4-фторфенил)пропановая кислота. Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 8, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты [пример 9, этап 1]. Выход: 55 мг (87%). Способ 3, Rt 2,69 мин MS (ESI) масса/заряд 545,4 [M+H⁺].

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

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

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

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 9 (этапы 2 и 3), из 4-[2,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 4] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-бромфенил)пропионовой кислоты [пример 11, этап 1]. Выход: 30 мг (65%). Способ 3, Rt 3,03 мин MS (ESI) масса/заряд 607,4 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 8, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира 3-(4-бромфенил)пропионовой кислоты [пример 11, этап 1]. Выход: 60 мг (80%). Способ 3, Rt 3,02 мин MS (ESI) масса/заряд 619,2 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 8, этап 1] и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты [пример 8, этап 1]. Выход: 40 мг (54%). Способ 3, Rt 3,00 мин MS (ESI) масса/заряд 561,3 [M+H⁺].

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

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

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

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 9 (этапы 2 и 3), из (R)-4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)-2H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 7, этап 4] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты [пример 15, этап 1]. Выход: 30 мг (61%). Способ 3, Rt 2,96 мин MS (ESI) масса/заряд 563,4 [M+H⁺].

Пример 16. (R)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-[[4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]бензоил]амино]пропановая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 8, из 4-[1,5-диметил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты [пример 8, этап 1] (50 мг, 0,132 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты [пример 15, этап 1]. Выход: 20 мг (56%). Способ 3, Rt 2,71 мин MS (ESI) масса/заряд 563,3 [M+H⁺].

Пример 17. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензоиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота.

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

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

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

Получали аналогично этапу 1 примера 5 с применением 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (3,47 г, 13,28 ммоль) и (R)-1-(2-хлорфенил)этанола. Выход = 1,81 г (4,36 ммоль, 25%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,31 мин MS (ESI) масса/заряд 415,5 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойную кислоту получали аналогично примеру 17 [этап 3] из 5-(4-метоксикарбонилфенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты [пример 1, этап 3] (1 г, 3,3 ммоль) и (S)-1-(2-хлорфенил)этанола. Выход = 800 мг (2,19 ммоль, 60%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,67 мин MS (ESI) масса/заряд 367,4 [M+H⁺].

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

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

Пример 19. (S)-2-{4-[3-Метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензоиламино}-3-фенилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 18, из 4-[3-метил-4-((S)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты [пример 18, этап 2] (61 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира L-фенилаланина. Выход = 22 мг (0,04 ммоль, 36%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,87 мин MS (ESI) масса/заряд 514,5 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-3,4-дифторфенилаланина. Выход = 41 мг (0,07 ммоль, 47%). HPLC (254 нм). Способ 3 Rt 2,96 мин MS (ESI) масса/заряд 584,1 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[1-((R)-2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-хлорфенилаланина. Выход = 41 мг (0,07 ммоль, 47%). HPLC (254 нм). Способ 3 Rt 3,06 мин MS (ESI) масса/заряд 584,2 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-бромфенилаланина. Выход = 65 мг (0,10 ммоль, 35%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,28 мин MS (ESI) масса/заряд 626,3, 628,4 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 70 мг (0,12 ммоль, 52%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,12 мин MS (ESI) масса/заряд 566,5, 567,8 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали согласно процедуре, аналогичной описанной для примера 17, из 4-{4-[(R)-1-(4-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензойной кислоты [пример 17, этап 3] (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-метилфенилаланина. Выход = 37 мг (0,07 ммоль, 43%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,13 мин MS (ESI) масса/заряд 562,3 [M+H⁺].

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

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

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

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

Пример 30. (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-метилпиразол-1-ил}бензоиламино)-3-фенилпропионовая кислота.

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

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

HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,93 мин MS (ESI) масса/заряд 256,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,52 (d, J=8,5 Гц, 2H); 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H).

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

Перемешиваемый раствор этилового сложного эфира 2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты [пример 30, этап 1] (500 мг, 1,96 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (10 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего в анализе посредством HPLC/MS выявляли приблизительно 60% преобразование в продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1н. водным раствором NaOH (100 мл). Органический слой содержал непрореагировавшее исходное вещество. Водный слой подкисляли до pH 1 1н. водным раствором HCl и полученную в результате суспензию экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (289 мг, 1,27 ммоль, 65%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,56 мин MS (ESI) масса/заряд 228,3 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример 31. (R)-2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионово́й кислоты.

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

слоты.

Перемешиваемую суспензию $MgCl_2$ (2,97 г, 31,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота по каплям обрабатывали трет-бутилацетоацетатом (5,17 мл, 31,2 ммоль) и полученную в результате смесь охлаждали до $0^\circ C$. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин и затем обрабатывали посредством добавления пиридина по каплям (4,85 мл, 60,0 ммоль). Через 15 мин по каплям добавляли раствор 4-(хлорметил)бензоилхлорида (5,67 г, 30,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Полученную в результате смесь выдерживали при $0^\circ C$ в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение дополнительного часа. Реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления воды (100 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой промывали 1н. водным раствором HCl (2×100 мл), затем высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в этаноле (60 мл) и обрабатывали раствором $NH_2OH \cdot HCl$ (6,67 г, 96,0 ммоль) в воде (13 мл). Эту смесь нагревали до $60^\circ C$ в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся густой белый осадок фильтровали, прополаскивали этанолом и высушивали на воздухе. Маточную жидкость концентрировали и охлаждали до $0^\circ C$ с получением второй партии твердого вещества, которую фильтровали и высушивали на воздухе. Общий выход = 5,82 г (19,0 ммоль, 63%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,49 мин MS (ESI) масса/заряд 308,4 $[M+H]^+$.

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

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

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

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

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

Раствор, содержащий (R)-1-фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты (74 мг, 0,2 ммоль), DMF (2 мл) и триэтиламин (224 мкл, 1,6 ммоль), обрабатывали гидрохлоридом метилового сложного эфира D-фенилаланина (173 мг, 0,80 ммоль) и нагревали до $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакцию считали завершённой по результатам HPLC/MS. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc и водой и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный желтый маслянистый остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/EtOAc. Продукт получали в виде бесцветной пленки (77 мг, 0,15 ммоль, 75%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,67 мин MS (ESI) масса/заряд 514,4 $[M+H]^+$.

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

Раствор, содержащий метилловый сложный эфир (R)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонил-амино)изоксазол-5-ил]бензиламино}-3-фенилпропионовой кислоты (77 мг, 0,15 ммоль) и THF (1,5 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (1,5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до $pH \sim 5$ 1н. водным раствором HCl . Органический слой отделяли, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (9 мг, 0,018 ммоль, 12%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,74 мин MS (ESI) масса/заряд 500,5 $[M+H]^+$.

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

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (100 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 10

мг (0,02 ммоль, 7%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,64 мин MS (ESI) масса/заряд 518,4 [M+H⁺].

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

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

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

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

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

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

Пример 36. (R)-3-(4-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензиламино}пропионовая кислота.

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

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

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

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

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

Метиловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты получали аналогично этапу 4 примера 31 из (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-фенилаланина. Выход = 45 мг (0,08 ммоль, 33%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,90 мин MS (ESI) масса/заряд 548,5 [M+H⁺].

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

Получали аналогично этапу 5 примера J с применением следующих реагентов и количеств: метиловый сложный эфир (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-фенилпропионовой кислоты [пример 37, этап 2] (45 мг, 0,08 ммоль). Выход = 6 мг (0,01 ммоль, 14%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,69 мин MS (ESI) масса/заряд 534,3 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-фторфенилаланина. Выход = 30 мг (0,05 ммоль, 22%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,57 мин MS (ESI) масса/заряд 552,3 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-4-трифторме-

тилфенилаланина. Выход = 38 мг (0,06 ммоль, 25%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,06 мин MS (ESI) масса/заряд 602,6 [M+H⁺].

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

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира D-2-хлорфенилаланина. Выход = 8 мг (0,01 ммоль, 5%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,78 мин MS (ESI) масса/заряд 569,3 [M+H⁺].

Пример 41. (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-Хлорфенил)этоксикарбониламино]-3-метилизоксазол-5-ил}бензиламино)-3-циклопропилпропионовая кислота.

Титульное соединение получали аналогично примеру 31 с применением (R)-1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 37, этап 1] (101 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида метилового сложного эфира (R)-2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты [пример 17, этап 1]. Выход = 8 мг (0,01 ммоль, 3%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,80 мин MS (ESI) масса/заряд 498,4 [M+H⁺].

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

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

(R)-1-Фенилэтиловый сложный эфир [5-(4-хлорметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 31, этап 3] (1 г, 2,8 ммоль) смешивали с ацетатом калия (2 г, 14 ммоль) и йодидом натрия (0,5 г, 2,8 ммоль) и к этим компонентам добавляли N,N-диметилацетамид (20 мл). Смесь подвергали ультразвуковой обработке и затем нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетатом. Органический слой дополнительно промывали водой 4 раза, а затем насыщенным раствором хлорида натрия перед высушиванием над сульфатом магния. Отфильтрованный раствор выпаривали с получением твердого вещества, которое применяли непосредственно. Выход: 0,94 г (2,4 ммоль, 87%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,89 мин MS (ESI) масса/заряд 395,3 [M+H⁺].

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

В THF (20 мл) и метаноле (20 мл) растворяли {n-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)-5-изоксазол-ил]фенил} метилацетат [пример 42, этап 1] (0,94 г, 2,4 ммоль) и к этим компонентам добавляли карбонат калия (981 мг, 7,1 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться в течение 1,5 ч при комнатной температуре, и тогда LC/MS указывала на образование одного продукта [HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,93 мин MS (ESI) масса/заряд 353,2 [M+H⁺]. Растворители выпаривали и остаток распределяли между насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка, который хроматографировали в градиенте 0-50% этилацетата в гексанах с получением продукта. Выход: 0,63 г (1,79 ммоль, 74%).

Этап 3. Метил-2-диазофенилпропаноат.

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

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

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

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

Метиловый сложный эфир 2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовой кислоты (52 мг, 0,10 ммоль) растворяли в смеси THF/вода 2/1 об./об. (4,5 мл) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой подкисляли до pH ~ 3 с помощью 6н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток выпаривали совместно с диэтиловым эфиром с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (22 мг, 0,043 ммоль, 44%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,03 мин MS (ESI) масса/заряд 501,5 [M+H⁺].

Пример 43. 2-{4-[3-Метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}-3-фенилпропионовая кислота.

Соединение из примера 43 получали аналогично примеру 42 из (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 42, этап 2] (100 мг, 0,28 ммоль), растворенного в 15% THF в бензоле (1,15 мл), с применением метил-2-диазофенилпропаноата, который синтезировали из гидрохлорида метилового сложного эфира L-фенилаланина (2 г, 9,3 ммоль). Выход: 20 мг (0,04 ммоль, 14%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,96 мин MS (ESI) масса/заряд 501,6 [M+H⁺].

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

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

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

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

Получали аналогично этапу 3 примера 42 из метилового сложного эфира D,L-2-аминоциклопропилпропановой кислоты (295 мг, 2,06 ммоль) и применяли непосредственно. Выход: 200 мг (1,29 ммоль, 62%).

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

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

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

Получали аналогично этапу 5 примера 42 из метилового сложного эфира (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты [пример 44, этап 3] (50 мг, 0,1 ммоль). Выход: 21 мг (0,1 ммоль, 40%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,06 мин MS (ESI) масса/заряд 465 [M+H⁺].

Пример 45. (RS)-3-(4-Хлорфенил)-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбонилокси)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовая кислота.

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

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

Этап 2. R,S-Метил-2-диазо-3(4-хлорфенил)пропаноат.

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

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

Получали аналогично этапу 4 примера 42 из (R)-1-фенилэтилового сложного эфира [5-(4-гидроксиметилфенил)-3-метилизоксазол-4-ил]карбаминовой кислоты [пример 42, этап 2] (90 мг, 0,25 ммоль), растворенного в 15% THF в бензоле (1 мл) и R,S-метил-2-диазо-3(4-хлорфенил)пропаноата [пример 45, этап 2] (200 мг, 0,89 ммоль). Выход: 55 мг (0,1 ммоль, 40%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,49 мин MS (ESI) масса/заряд 549,6 [M+H⁺].

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

Получали аналогично этапу 5 примера 42 из метилового сложного эфира (RS)-3-циклопропил-2-{4-[3-метил-4-((R)-1-фенилэтоксикарбониламино)изоксазол-5-ил]бензилокси}пропионовой кислоты [пример 44, этап 3] (55 мг, 0,1 ммоль). Выход: 20 мг (0,04 ммоль, 37%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,26 мин MS (ESI) масса/заряд 535 [M+H⁺].

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

Этап 1. 5-Амино-1-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил.

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

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

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

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

В сосуде под давлением 1-(2-хлорфенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-4-цианопиразол-3-ил]карбамат [пример 46, этап 2] (80 мг, 0,18 ммоль) растворяли в смеси толуола и этанола 2:1 об./об. (2 мл) и обрабатывали с помощью Na₂CO₃ (0,6 мл 2н. водного раствора) и [4-(2-этокси-2-оксоэтил)фенил]бороновой кислоты (75 мг, 0,36 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере Ar в течение 15 мин, затем обрабатывали с помощью Pd[Ph₃P]₄ (8 мг, 0,007 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и погружали в масляную баню при 80°C при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. Реакцию считали завершенной через 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат 4:1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход = 82 мг (0,16 ммоль, 89%). HPLC (254 нм). Способ 1, Rt 6,94 мин MS (ESI) масса/заряд 529,3 [M+H⁺]; 485,1 [(M-EtO) + H⁺].

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

Этил-2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]ацетат [пример 46, этап 3] (45 мг, 0,085 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1 мл 1M водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 2 0,1н. раствором HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества. Выход = 42 мг (0,085 ммоль, количественный). HPLC (254 нм): способ 1, Rt 6,99 мин MS (ESI) масса/заряд 501,3 [M+H⁺]; 457,2 [(M-CO₂H) + H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (br, 1H); 10,42 (br, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,82 (d, J=8,6 Гц, 2H); 7,67 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,56 (d, J= 8,6 Гц, 2H); 7,43 (d, J=7,7 Гц, 1H); 7,39 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,33-7,29 (m, 3H); 5,94 (q, J=6,5 Гц, 1H); 3,64 (s, 2H); 1,44 (br, 3H).

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

Этап 1. Этиловый сложный эфир 2-(4-бромбензоил)-3-оксомаляной кислоты.

К суспензии хлорида магния (1,49 г, 15,6 ммоль) в дихлорметане (15 мл), которая была охлаждена до 0°C, добавляли этилацетоацетат (1,97 мл, 15,6 ммоль). К смеси добавляли пиридин (2,43 мл, 30 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли

4-бромбензоилхлорид (3,29 г, 15 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. На данном этапе смесь обрабатывали бн. раствором соляной кислоты (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующем этапе.

Этап 2. Этиловый сложный эфир 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и этиловый сложный эфир 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты.

Этиловый сложный эфир 2-(4-бромбензоил)-3-оксомасляной кислоты [пример 47, этап 1] (4,7 г, 15 ммоль), метилгидразин (0,79 мл, 15,1 ммоль), *p*-толуолсульфоновую кислоту (0,15 г) смешивали с этанолом (150 мл) и эту смесь нагревали до 78°C в течение 2 ч. На этой стадии реакционной смеси позволяли охладиться и полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали неочищенный продукт, который изначально очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат 95/5 в качестве растворителя для элюирования, а затем с помощью смеси гексан/этилацетат 88/12 с получением этилового сложного эфира 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 12%) и этилового сложного эфира 5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (190 мг, 4%).

Этап 3. 3-(4-Бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Смесь этилового сложного эфира 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 47, этап 2] (600 мг, 1,85 ммоль), 1н. раствора гидроксида натрия (18,5 мл) и диоксана (18,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь подкисляли до pH 3-4 3н. раствором соляной кислоты и ее экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества (422 мг, 77%).

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

Суспензию 3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты [пример 47, этап 3] (50 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (1 мл) и триэтиламин (17 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали дифенилфосфорилиазидом (44 мкл, 0,20 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч, а затем при 95°C с выделением газа. Через 30 мин добавляли (R)-(+)-1-фенилэтанол (25 мг, 0,20 ммоль). Нагревание продолжали в течение дополнительного 1 ч перед тем, как смеси позволяли охладиться. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали 0,1M раствором карбоната калия, а затем рассолом. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (64 мг, 91%), который применяли непосредственно на следующем этапе. HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,10 мин MS (ESI) масса/заряд 416,2, 414,4 [M+H⁺].

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

Метил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилат (1 г, 3,92 ммоль), ацетат калия (461 мг, 4,7 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,19 г, 4,70 ммоль) смешивали в диоксане (10 мл) и дегазировали в течение 10 мин в потоке аргона. Добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (32 мг) и смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. На этой стадии смеси позволяли охладиться и смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Получали неочищенный продукт, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат 95/5 в качестве растворителя для элюирования с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,02 г, 86%).

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

В сосуде под давлением (R)-1-(Фенил)этил-N-[2-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил]карбамат [пример 47, этап 4] (64 мг, 0,16 ммоль) растворяли в смеси толуола и этанола 2:1 об./об. (2 мл) и обрабатывали с помощью Na₂CO₃ (0,5 мл 2н. водного раствора) и метилового сложного эфира 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 47, этап 5] (52 мг, 0,17 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 15 мин, а затем обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (1 мг, 0,006 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и погружали в масляную баню при 80°C при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой в течение ночи. Данную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Это вещество очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью гексан/этилацетат 1/1 об./об., с получением продукта в виде желтой пленки (10 мг, 13%).

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

Метилловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[1,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-

ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 47, этап 6] (10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (1 мл 2М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 10,1н. раствором HCl и тогда продукт экстрагировали этилацетатом. Этот органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Получали остаток, который растирали в порошок с диметоксиэтаном. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью этилацетат/гексан 2/1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества (3 мг, 28%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,12 мин MS (ESI) масса/заряд 496,6 [M+H⁺].

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

Этап 1. 5-(4-Бромфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота.

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

Этап 2. (R)-1-(Фенил)этил-N-[5-(4-бромфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]карбамат.

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

Этап 3. Метиловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты.

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

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

Метиловый сложный эфир (R)-1-[4-[4-[2,5-диметил-4-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-3-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты [пример 48, этап 3] (32 мг, 0,06 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и обрабатывали с помощью LiOH (3 мл 2М водного раствора). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и переносили в делительную воронку, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сливали, а водный слой доводили до pH 10,1н. раствором HCl и тогда продукт экстрагировали этилацетатом. Этот органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Получали остаток, который растирали в порошок с диметоксиэтаном. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC, элюируя смесью этилацетат/гексан 2/1 об./об. Получали продукт в виде белого твердого вещества (10 мг, 32%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,92 мин MS (ESI) масса/заряд 496,6 [M+H⁺].

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

Этап 1. Этил-(E)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноат.

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

Этап 2. Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат.

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

Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат: HPLC (254 нм). Способ 2 Rt 5,22 мин MS (ESI) масса/заряд 297 [M+H⁺]; 294,8 [M+H⁺]; 252 [(M-EtO) + H⁺]; 250 [(M-EtO) + H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ

7,69 (d, J=1,9 Гц, 1H); 7,58 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,32 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,03 (d, J=1,9 Гц, 1H); 4,26 (q, J=7,1 Гц, 2H); 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Этил-1-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H); 7,65 (d, J=7,2 Гц, 2H); 7,60 (d, J=7,2 Гц, 2H); 7,00 (d, J=2,4 Гц, 1H); 4,44 (q, J=7,0 Гц, 2H); 1,43 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Этап 3. Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Этил-2-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксилат (1,08 г, 3,68 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл) и полученную в результате смесь обрабатывали ледяной уксусной кислотой (4,6 мл). К этому раствору одной порцией добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана. (Selectfluor®, 3,91 г, 11,04 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до 105°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Неочищенный остаток загружали непосредственно в колонку с силикагелем и очищали путем элюирования смесью гексаны/этилацетат 95:5 об./об., увеличивая полярность с течением времени до 9:1. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (410 мг, 1,31 ммоль, 36%) и извлекали исходное вещество (272 мг, 0,93 ммоль, 25%). Для этилового сложного эфира 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты: HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,97 мин MS (ESI) масса/заряд 313,1 [$\text{M}+\text{H}^+$]. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H); 7,58 (d, J=9 Гц, 2H); 7,29 (d, J=9 Гц, 2H); 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H); 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Этап 4. 2-(4-Бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновая кислота.

Перемешиваемый раствор этилового сложного эфира 2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (410 мг, 1,31 ммоль) в THF (13 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (13 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию считали завершенной по результатам тонкослойной хроматографии и HPLC/MS. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1н. водным раствором HCl (100 мл об./об.) и переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (347 мг, 1,22 ммоль, 93%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,82 мин MS (ESI) масса/заряд 285,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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

2-(4-Бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-карбоновую кислоту (347 мг, 1,22 ммоль) суспендировали в толуоле (12 мл) и обрабатывали триэтиламино (205 мкл, 1,46 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилазидом (316 мкл, 1,46 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(2-хлорфенил)этанол (230 мг, 1,46 ммоль) и температуру повышали до 105°C в течение 30 мин, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Реакцию считали завершенной по результатам HPLC/MS. После охлаждения летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (452 мг, 1,03 ммоль, 85%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,16 мин MS (ESI) масса/заряд 440,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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

Перемешиваемую суспензию 1-(2-хлорфенил)этилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-фтор-2H-пиразол-3-ил]карбаминовой кислоты (88 мг, 0,2 ммоль), толуол/этанол 2:1 об./об. (2 мл), 2M водный раствор Na_2CO_3 (670 мкл) и 1-(4-бороно-2-фторфенил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (45 мг, 0,2 ммоль) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин и обрабатывали с помощью $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (12 мг, 0,01 ммоль). Полученную в результате смесь погружали в масляную баню при перемешивании при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь осторожно обрабатывали 1н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной TLC на пластинах (1000 мкм), элюируя смесью гексаны/этилацетат 1:1 об./об. Получали продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход = 35 мг (35%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,11 мин MS (ESI) масса/заряд 538,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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

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

Пример 51. (R)-1-(2-Хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-ди-

фенил-4-ил)циклопропанкарбоновая кислота.

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

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

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

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

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

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

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

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

Этап 2. Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-йод-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (420 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DMF (4 мл) и полученный в результате раствор дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. (1,10-Фенантролин)(трифторметил)медь(I) (Trifluoromethylator™, 520 мг, 1,5 ммоль) добавляли одной порцией в инертной атмосфере и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через прокладку из целита и тщательно прополаскивали этилацетатом. Фильтраты промывали 1н. водным HCl, рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты применяли в существующем состоянии на следующем этапе (291 мг, 0,80 ммоль, 80%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,23 мин MS (ESI) масса/заряд 365,2 [M+H⁺].

Этап 3. 2-(4-Бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота.

Этиловый сложный эфир 2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (291 мг, 0,80 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали 1н. водным раствором LiOH (8 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию считали завершенной по результатам тонкослойной хроматографии и HPLC/MS. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1н. водным раствором HCl (100 мл об./об.) и переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (268 мг, 0,80 ммоль, количественный выход). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,97 мин MS (ESI) масса/заряд 335,2 [M+H⁺].

Этап 4. 1-Фенилэтиловый сложный эфир (R)-[2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-ил]карбаминовой кислоты.

2-(4-Бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (268 мг, 0,80 ммоль) суспендировали в толуоле (8 мл) и обрабатывали триэтиламино (135 мкл, 0,97 ммоль). Полученный в результате раствор обрабатывали дифенилфосфорилизидом (209 мкл, 0,97 ммоль) и нагревали до 65°C. К реакционной смеси добавляли (R)-1-(фенил)этанол (118 мг, 0,97 ммоль) и температуру повышали до 105°C в

течение 30 мин, во время чего наблюдалось интенсивное выделение газа. Реакционную смесь доводили до 65°C и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Реакцию считали завершённой по результатам HPLC/MS. После охлаждения летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя в градиенте гексаны/этилацетат. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества (195 мг, 0,43 ммоль, 54%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,23 мин MS (ESI) масса/заряд 454,0, 456,1 [M+H⁺].

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

Перемешиваемую суспензию 1-фенилэтилового сложного эфира (R)-[2-(4-бромфенил)-4-трифторметил-2Н-пиразол-3-ил]карбаминовой кислоты (98 мг, 0,22 ммоль), толуол/этанол 2:1 об./об. (2,2 мл), 2М водный раствор Na₂CO₃ (720 мкл) и пинаколовый сложный эфир 4-(1-карбоксциклопропил)фенилбороновой кислоты (124 мг, 0,43 ммоль) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин и обрабатывали с помощью Pd[Ph₃P]₄ (12 мг, 0,01 ммоль). Полученную в результате смесь погружали в масляную баню при перемешивании при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь осторожно обрабатывали 1н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной TLC на пластинах (1000 мкм), элюируя смесью гексаны/этилацетат 1:1 об./об. Получали продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход = 6,8 мг (6%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 3,21 мин MS (ESI) масса/заряд 536,3 [M+H⁺].

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

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

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

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

Этиловый сложный эфир 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты получали аналогично этапу 2 примера 49 с применением гидрохлорида (6-хлорпиридин-3-ил)гидразина (9,89 г, 48,68 ммоль; полученного согласно WO 2005/92856 A1) и этил(Е)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноата (7,82 г, 45,68 ммоль, пример 49, этап 1). Выход = 1,35 г (5,38 ммоль, 12%). HPLC (254 нм). Способ 3, Rt 2,87 мин MS (ESI) масса/заряд 252,2 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=3,0 Гц, 1H); 7,77 (dd, J₁=3,0 Гц, J₂=8,5 Гц, 1H); 7,74 (d, J=2,0 Гц, 1H); 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7,08 (d, J=2,0 Гц, 1H); 4,28 (q, J=7,5 Гц, 2H); 1,30 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Этап 2. Хлористоводородная соль 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

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

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

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

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

Перемешиваемую суспензию 1-фенилэтилового сложного эфира (R)-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2Н-

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

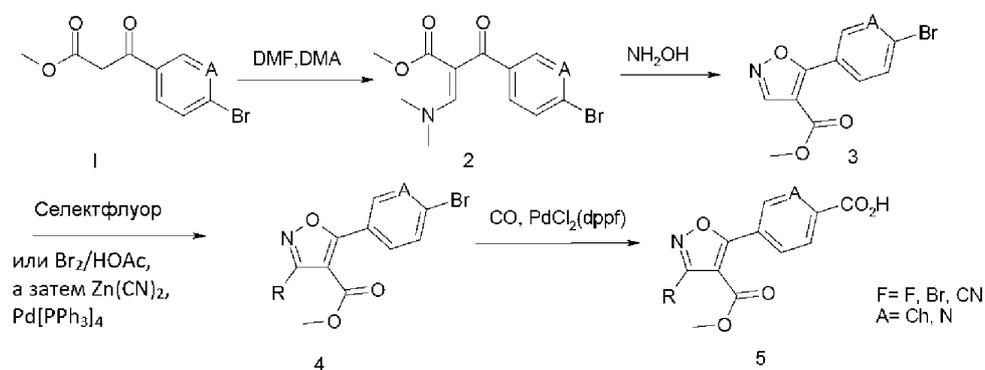
Этап 6. (R)-1-(4-{5-[5-(1-Фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]пиридин-2-ил}фенил)циклопропанкарбоновая кислота.

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

Соединения 57-458 из табл. 1 и их производные получают согласно процедурам, изложенным для соединений 1-56. Гетероциклические амины или сложные эфиры, необходимые для сборки соответствующих карбаматов, получали на основе способов, описанных в литературных источниках 1-24.

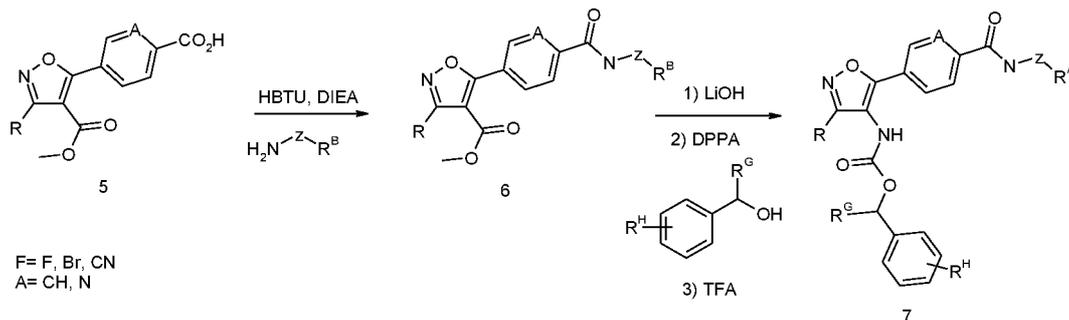
Определенные замещенные изоксазолы получают после формирования соответствующего арилизоксазола (3, схема 1). При прямом фторировании или бромировании и цианировании получают арилбромид (4) или кислоту (5) после катализируемого палладием карбонилирования.

Схема 1



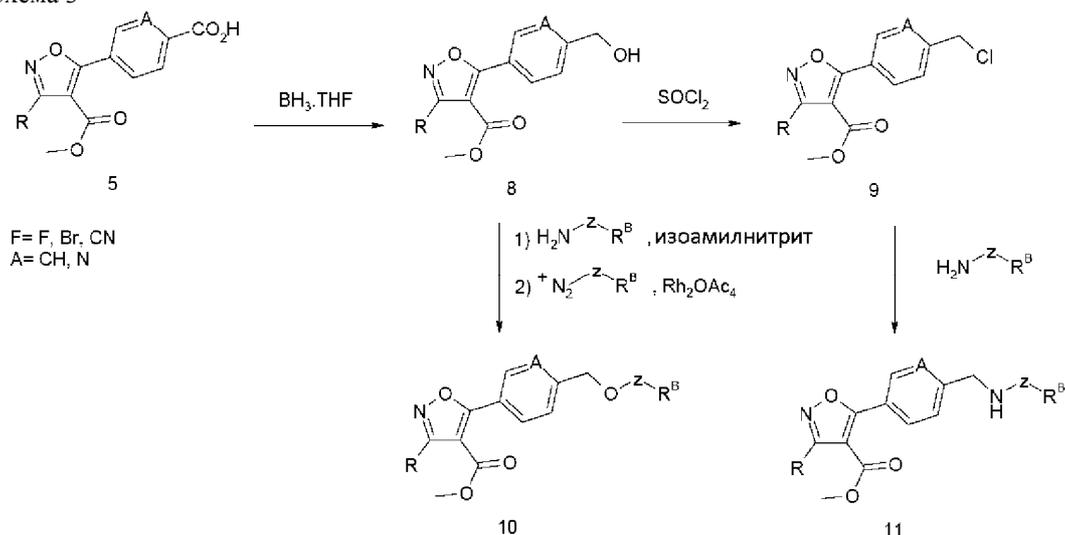
Кислоту (5, схема 2) можно подвергнуть прямому сочетанию с аминами с получением амидных промежуточных соединений (6), которые можно преобразовать в карбаматные продукты (7) после кислотного гидролиза, перегруппировки Курциуса и удаления защитных групп с помощью кислоты.

Схема 2



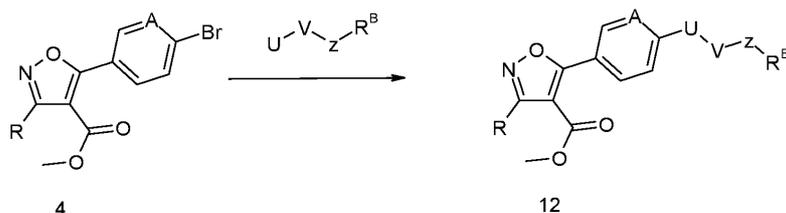
Кислоту (5) можно восстановить до спирта (8) и/или преобразовать в ее хлорид (9) согласно схеме 3. Спирты можно преобразовать в их простые эфирные аналоги (10) путем катализируемого родием внедрения промежуточных диазосоединений $2\text{N}^+-z-\text{R}^B$, или из хлоридов (IX) можно получить амины (11).

Схема 3



Альтернативно, бромиды (4) можно подвергнуть прямому сочетанию со спиртами или аминами ($\text{UV}-\text{Z}-\text{R}^{\text{B}}$) при условии, что U представляет собой $-\text{OH}$ или $-\text{NH}_2$, посредством катализируемого нагреванием или металлом замещения галогена согласно схеме 4. Все ключевые промежуточные соединения (10-12) можно дополнительно модифицировать с получением конечных продуктов, описанных на схеме 1, при помощи кислотного гидролиза, перегруппировки Курциуса и последующего удаления защитных групп с помощью кислоты.

Схема 4



Пример 57. Анализы связывания с рецепторами.

Сродство связывания соединений формулы I-XII определяли на основании их способности к вытеснению тритированной лизофосфатидной кислоты ($[\text{}^3\text{H}]\text{-LPA}$) из клеток CHO, экспрессирующих LPA1R, согласно протоколу, сходному с описанным в литературном источнике 17. В 96-луночном формате клетки CHO, экспрессирующие LPA1R человека [Cerep], обрабатывали с помощью $[\text{}^3\text{H}]\text{-LPA}$ (2 нМ). В каждую лунку добавляли тестируемые соединения в повышающейся концентрации и инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин. На данном этапе планшеты промывали и в лунках рассчитывали радиоактивность. Результаты сравнивали с контролем, где клетки обрабатывали с помощью $[\text{}^3\text{H}]\text{-LPA}$ в присутствии 10 мкМ немеченой LPA. Специфическое связывание лиганда с рецепторами определяли как разницу между общим связыванием и неспецифическим связыванием, определенную в присутствии избытка немеченого лиганда. Результаты выражали в виде процента от контрольного специфического связывания ((измеренное специфическое связывание/контрольное специфическое связывание) \times 100) и в виде процентного ингибирования контрольного специфического связывания (100-((измеренное специфическое связывание/контрольное специфическое связывание) \times 100)), полученных в присутствии тестируемых соединений. Значение IC_{50} (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование контрольного специфического связывания) и коэффициент Хилла (nH) определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривой конкурентного вытеснения, построенной по средним значениям для повторностей с помощью подбора кривой по уравнению Хилла

$$Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C50)^{nH})],$$

где Y - специфическое связывание, D - минимальное специфическое связывание, A - максимальное специфическое связывание, C - концентрация соединения, C50 - IC_{50} и nH - угловой коэффициент. Данный анализ выполняли с помощью программного обеспечения, разработанного в Cerep (программного обеспечения Hill), и его результаты подтверждали путем сравнения с данными, полученными с помощью коммерческого программного обеспечения SigmaPlot® 4.0 для Windows® (© 1997, разработанного в SPSS Inc.). Константу ингибирования (K_i) рассчитывали с помощью уравнения Ченга-Пруссоффа

$$K_i = \text{IC}_{50}/(1+(L/KD)),$$

где L - концентрация радиолиганда в анализе, а KD - сродство радиолиганда к рецептору. Для определения Kd применяли график Скэтчарда.

Пример 58. Анализ потока ионов кальция.

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

Анализ агонистов проводили на приборе FLIPR^{TETRA}, где в аналитический планшет добавляли тестируемое(тестируемые) соединение(соединения), контрольные инертные вещества и эталонный агонист после установления исходного уровня флуоресценции. Анализ агонистов продолжался в общей сложности 180 секунд и применялся для оценки способности каждого соединения к активации каждого анализируемого GPCR. После завершения анализа агонистов аналитический планшет извлекали из FLIPR и инкубировали при 25°C в течение 7 мин. После окончания периода инкубирования аналитический планшет помещали обратно во FLIPR^{TETRA} и начинали анализ антагонистов.

Анализ антагонистов. Используя значения активности EC_{80} , определенные в ходе анализа агонистов, во все лунки с предварительно инкубированными образцами соединений вводили эталонный агонист в концентрации EC_{80} после установления исходного уровня флуоресценции. Анализ антагонистов проводили с применением того же аналитического планшета, который применяли для анализа агонистов. Анализ антагонистов проводили на приборе FLIPR^{TETRA}, где в соответствующие лунки добавляли 9 контрольных инертных веществ и эталонный агонист в концентрации EC_{80} . Анализ антагонистов продолжался в общей сложности 180 с и применялся для оценки способности каждого соединения к блокированию каждого анализируемого GPCR.

Обработка данных. Все данные с аналитических планшетов подвергали соответствующим поправкам на исходный уровень. После применения поправок на исходный уровень экспортировали максимальные значения флуоресценции и обрабатывали данные для расчета процентной активации (по сравнению с E_{max} для эталонного агониста и значениями для контрольного инертного вещества), процентного ингибирования (по сравнению с EC_{80} и значениями для контрольного инертного вещества) и дополнительных статистических показателей (т.е. Z'-фактора, процентной вариации значений данных среди различных повторностей) для оценки качества данных из каждого планшета. Если данные с аналитических планшетов отвергали, то проводили дополнительные эксперименты. Все кривые зависимости "доза-эффект" строили при помощи GraphPad Prism. Подбор кривых производили путем использования уравнения "сигмоидальной кривой зависимости "доза-эффект" (с переменной крутизной)", где нижний параметр устанавливали равным "0". При необходимости верхний параметр устанавливали равным "100" для лучшего предсказания значений активности, если по анализируемым концентрациям не была построена сплошная кривая.

Данные об антагонистической активности иллюстративных соединений, полученных согласно способам синтеза, раскрытым в данном документе, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Полученные *in vitro* биологические данные об иллюстративных соединениях формулы I-XII

Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R	Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R	Номер примера	Антагонистическая активность в отношении LPA1R
1	C	20	A	37	A
2	C	21	A	38	A
3	D	22	A	39	A
4	B	23	A	40	A
5	A	24	A	41	A
6	D	25	A	42	A
7	D	26	A	43	B
8	D	27	A	44	A
9	D	28	A	45	A
10	D	29	C	46	C

11	D	30	D	47	B
12	D	30	C	48	C
13	D	31	A	49	A
14	D	31	A	50	A
15	D	32	A	51	A
16	D	33	A	52	A
17	A	34	A	53	A
18	D	35	A	54	B
19	D	36	A	55	B
				56	A

Если не указано иное, тестируемые соединения в функциональном анализе потока Ca^{2+} , опосредованного LPA1R, характеризовались IC_{50} , составляющей менее 50 мкМ.

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

Литературные источники

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

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

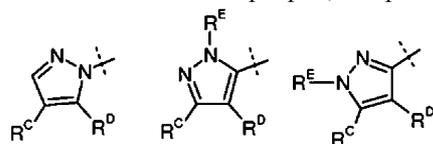
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение имеет структуру формулы I

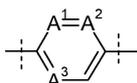


или его фармацевтически приемлемая соль,

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



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



где A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой $-N=$, $=N-$, $=CH-$ или $-CH=$;
 кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} -арилен, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} -циклоалкилен, при этом если кольцо С является замещенным, то кольцо С замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H , где R^H определен ниже,

где R^A представляет собой $-CO_2H$;

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

L^2 отсутствует;

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

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

где X представляет собой $-O-$;

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

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

R^G представляет собой независимо выбранный R^E ;

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

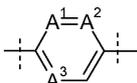
где каждый R^H независимо выбран из $-H$, галогена, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -фторалкила, C_1-C_4 -фторалкокси, C_1-C_4 -алкокси,

где R^J выбран из $-H$ или C_1-C_6 -алкила.

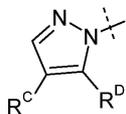
2. Соединение по п.1, где R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$, где R^G представляют собой $-H$ или C_1-C_4 -алкил.

3. Соединение по п.2, где

кольцо В представляет собой



и где кольцо А имеет структуру



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

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

5. Соединение по п.2, где L^1 представляет собой $-CH_2-$,



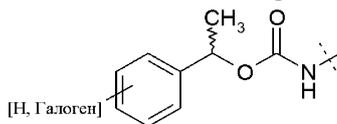
или $-C(CH_3)_2-$.

6. Соединение по п.5, где R^C представляет собой $-F$, $-CN$ или $-CF_3$ и R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY$.

7. Соединение по п.6, где $-X-$ представляет собой $-NH-$ или $-O-$; и где R^G и каждый R^F представляют собой независимо выбранные $-H$ или $-CH_3$.

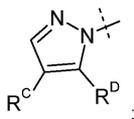
8. Соединение по п.7, где R^G представляет собой $-CH_3$ в R- или S-конфигурации, а CY представляет собой замещенный или незамещенный фенил, где если CY является замещенным, то CY замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^H .

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



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

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



где R^D представляет собой $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)CY$;
 X представляет собой $-O-$;
 CY представляет собой фенил, замещенный одним R^H ;
 кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -арилен, при этом если кольцо C является замещенным, то кольцо C замещено 1 R^H ;
 R^A представляет собой $-CO_2H$;
 где L^1 представляет собой $-CH_2-$,



или $C(CH_3)_2$;

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

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

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

12. Соединение по п.2, где соединение представляет собой 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]уксусную кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-3-фтордифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-фтордифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(2-хлор-4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил} дифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил}-2-метилдифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фторпиразол-1-ил} дифенил-4-ил)циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]дифенил-4-ил} циклопропанкарбоновую кислоту, (R)-1-{2-фтор-4'-[5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-4-трифторметилпиразол-1-ил]дифенил-4-ил} циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 1-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, 2-[4-[4-[4-циано-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)пиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 2-[4-[4-[5-[1-(2-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-цианопиразол-1-ил]фенил]фенил]-2-метилпропановую кислоту, 1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил} циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{3-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил} циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{2-фтор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил} циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4'-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-фтор-4-дифенилил)циклопропанкарбоновую кислоту, 1-{2-хлор-4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил} циклопропанкарбоновую кислоту, 1-(4'-{4-фтор-5-(((1-фенилэтокси)карбонил)амино)-1Н-пиразол-1-ил}-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту, 1-[п-(5-{5-[1-(о-хлорфенил)этоксикарбониламино]-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил}-2-пиридил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту.

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

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

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

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

17. Лекарственное средство по п.15, где лизофосфатидная кислота-зависимое заболевание или состояние представляет собой диабетическую нефропатию или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

18. Соединение по п.12, где соединение представляет собой 1-{4'-[4-фтор-5-(1-фенилэтоксикарбониламино)-1Н-пиразол-1-ил]-4-дифенилил} циклопропанкарбоновую кислоту.

