

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 040901

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.08.15

(21) Номер заявки

202092955

(22) Дата подачи заявки

2019.06.05

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)

(54) АЛКОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ  
АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ LPA<sub>1</sub> И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ФИБРОЗА

(31) PCT/EP2018/065016

(32) 2018.06.07

(33) EP

(43) 2021.04.08

(86) PCT/EP2019/064690

(87) WO 2019/234115 2019.12.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

(72) Изобретатель:

Болли Мартин, Брочи Кристина,  
Леско Сириль, Уильямс Джоди Т.  
(CH)

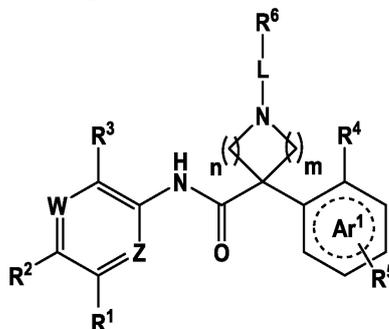
(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) EP-A1-2481725

WO-A2-03088908

(57) Настоящее изобретение относится к пиридиным производным формулы (I)



Формула (I),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Ar<sup>1</sup>, L, W, Z, m и n являются такими, как указано в описании, их получению, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и в особенности к их применению в качестве модуляторов рецепторов LPA<sub>1</sub>.

040901  
B1

040901  
B1

Настоящее изобретение относится к антагонистам рецепторов LPA<sub>1</sub> формулы (I) и их применению в качестве активных компонентов для приготовления фармацевтических композиций. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), и их применение в качестве лекарственных средств, подавляющих фиброзные процессы или другие нарушения, в которых играют роль рецепторы LPA<sub>1</sub>, либо отдельно, либо в комбинации с другими активными соединениями или терапиями.

Лизофосфолипиды представляют собой мембранные биоактивные липидные медиаторы, среди которых одним из наиболее важных с медицинской точки зрения является лизофосфатидная кислота (LPA). LPA не является одним химическим соединением, а представляет собой набор эндогенных структурных вариантов с жирными кислотами различной длины и степени насыщенности (Fujiwara и др., *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 35038-35050). Структурный скелет LPA происходит из фосфолипидов на основе глицерина, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидная кислота (PA). LPA представляют собой биологически активные липиды (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути путем связывания с таким же классом рецепторов, связанных с 7-трансмембранным доменом G-белка (GPCR) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Ред., *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4; Zhao, Y. и др., *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначают как LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> и LPA<sub>6</sub> (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, 157-186). Нуклеотидная последовательность и аминокислотная последовательность рецептора LPA<sub>1</sub> человека известны в данной области и опубликованы (Hecht и др. 1996 *J. Cell. Biol.* 135:1071-83, An и др. 1997 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 231:619-622).

LPA давно известны в качестве предшественников биосинтеза фосфолипидов как в эукариотических, так и в прокариотических клетках, но только недавно было обнаружено, что LPA служат в качестве сигнальных молекул, которые быстро вырабатываются и высвобождаются активированными клетками, в частности, тромбоцитами, для воздействия на клетки-мишени путем действия на специфические рецепторы клеточной поверхности (см., например, Moolenaar и др., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, и van Leewen и др., *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212). Помимо синтеза и процессинга до более сложных фосфолипидов в эндоплазматическом ретикулуме, LPA могут получаться в результате гидролиза ранее существовавших фосфолипидов после активации клеток; например, в положении sn-2, как правило, не содержится остатка жирной кислоты из-за деацилирования, в условиях которого остается только sn-1 гидроксил, этерифицированный жирной кислотой. Более того, ключевой фермент в выработке LPA, аутоаксин (lysoPLD/NPP2), может представлять собой продукт онкогена, так как многие типы опухолей оказывают повышающую регуляцию в отношении аутоаксина (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). Сообщалось об определении концентраций LPA в плазме & сыворотке человека, а также жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) человека, включая определения, выполненные с использованием чувствительных и специфических ЖХ/МС & ЖХ/МС/МС методик (Baker и др., *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato и др., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

LPA влияет на широкий спектр биологических реакций, начиная от индукции пролиферации клеток, стимуляции миграции клеток и ретракции аксонов, закрытия межклеточных щелевых контактов, и даже хемотаксиса слизивиков (Goetzl, и др., *Scientific World J.*, 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., ред., *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). Объем знаний о биологии LPA продолжает расти по мере того, как все больше и больше клеточных систем подвергают испытанию на отзывчивость на LPA. Например, в настоящее время известно, что в дополнение к стимуляции роста клеток и пролиферации, LPA способствуют процессам клеточного натяжения и связывания фибронектина клеточной поверхности, которые являются важными событиями в заживлении ран и регенерации (Moolenaar и др., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Недавно LPA также была приписана антиапоптотическая активность, а также недавно сообщалось, что PPAR $\gamma$  представляет собой рецептор/мишень для LPA (Simon и др., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

Фиброз является результатом неконтролируемого процесса заживления ткани, приводящего к чрезмерному накоплению и недостаточной резорбции внеклеточного матрикса (ECM), что в конечном итоге приводит к повреждению органа-мишени (Rockey и др., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). Недавно сообщалось, что рецепторы LPA<sub>1</sub> сверхэкспрессировались у пациентов с идиопатическим фиброзом легких (IPF). Мыши, нокаутные по рецептору LPA<sub>1</sub>, также были защищены от индуцированного блеомицином фиброза легких (Tager и др., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54). Таким образом, антагонистическое действие в отношении рецепторов LPA<sub>1</sub> может быть полезным для лечения фиброза (Stoddard и др., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Rancoule и др., *Expert. Opin. Inv. Drug* 2011, 20 (85), 657-667; Yang и др., *IOVS* 2009, 50 (3) 1290-1298; Pradère и др., *J. Am. Soc. Nephro.* 2007, 18, 3110-3118; Abu El-Asrar и др., *Acta Ophthalmol.* 2012, 90, e84-e89), такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз артерий и системный склероз и, таким образом, заболеваний, которые возникают в результате фиброза (фиброз легких - идиопатический фиброз легких [IPF], фиброз печени - неалкогольный стеатогепатит [NASH], фиброз почек - диабетическая нефропатия, системный склероз - склеродермия) (Castellino и др., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5), 1405-1415).

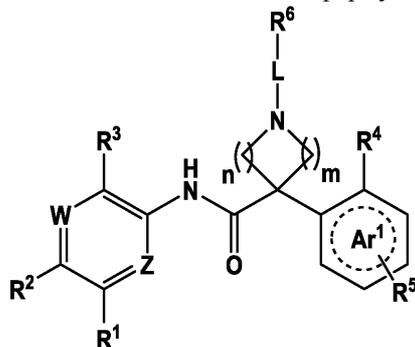
Для лечения IPF применяют кортикостероиды в комбинации с иммунодепрессантами, цитостатическими средствами и антиоксидантами. При применении для длительного лечения кортикостероиды могут вызвать побочные действия. Пирфенидон одобрен для лечения IPF, но терапевтический механизм его действия не известен и, кроме того, с применением пирфенидона связаны побочные действия. Таким образом, пероральные активные соединения, которые специфически нацелены на фиброзные процессы и обладают уменьшенными побочными действиями, могут значительно улучшить современные методы лечения неконтролируемых фиброзирующих заболеваний.

Применение антагонистов рецепторов LPA<sub>1</sub> не ограничивается фиброзом, в частности, их можно применять в случае других нарушений, при которых в патологии играет роль рецепторная ось LPA/LPA<sub>1</sub>, таких как боль, включая острую боль, хроническую боль и невропатическую боль (Inoue и др., *Nat. Med.* 2004, 10 (7) 712-718; Kuner, *Nat. Med.* 2010, 16 (11), 1258-1266), включая фибромиалгию, являющуюся следствием образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных (скелетных) мышцах, где фиброз связывает ткани и препятствует току крови, что приводит к боли, и онкологическую боль; злокачественные и доброкачественные пролиферативные заболевания, включая злокачественное новообразование (Stoddard и др., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Komachi и др., *Cancer Sci.* 2012, 103 (6), 1099-1104; Zeng и др., *The Prostate* 2009, 69, 283-292), и контроль пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазирования карцином, и мезотелиому плевры (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99 (8), 1603-1610), мезотелиому брюшины или метастазы в кости (Boucharaba и др., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba и др., *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103(25) 9643-9648); воспаление (Li и др., *Kidney International* 2017, 91(6), 1362-1373; Lin и др., *Am. J. Pathol.* 2018, 188 (2), 353-366; Watanabe и др., *J. Clin. Gastroenterol.* 2007, 41 (6), 616-623; Watanabe и др., *Life Sciences* 2007, 81, 1009-1015); нарушения со стороны нервной системы (Stoddard и др., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Choi и др., *Biochim. Biophys. Acta* 2013, 1831, 20-32; Nagai и др., *Molecular Pain* 2010, 6, 78); и респираторные заболевания, включая аллергические респираторные заболевания и гипоксию (Georas и др., *Clin. Exp. Allergy* 2007, 37 (3), 311-322). Было показано, что LPA оказывает сокращающее действие на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, выделенные из него, и способствует росту эпителиальных клеток, имеющих происхождение из предстательной железы (*J. Urology*, 1999, 162, 1779-1784; *J. Urology*, 2000, 163, 1027-1032). Кроме того, было показано, что LPA вызывает сокращение мочевыводящих путей и предстательной железы *in vitro* и увеличивает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389). LPA также была связана с ожирением и резистентностью к инсулину (K. D'Souza и др., *Nutrients* 2018, 10, 399).

В WO 2013/096771 раскрыт широкий родовой спектр агонистов TGR5, заявленных в качестве активных веществ для лечения диабета. В US 2007/0078120 (WO 2005/037269) раскрыт широкий родовой спектр пиперидиновых производных, заявленных в качестве полезных веществ для снижения концентрации холестерина ЛПНП в крови. В WO 2003/088908 раскрыт широкий родовой спектр ингибиторов калиевых каналов на примере некоторых пиперидиновых производных, которые, однако, отличаются от соединений настоящего изобретения по меньшей мере отсутствием обязательного присутствующего заместителя R<sup>4</sup>. В WO 2012/078805 и WO 2009/135590 раскрыты структурно отдаленные соединения, которые действуют как антагонисты рецептора LPA<sub>1</sub>, и заявлены в качестве соединений, демонстрирующих определенное противомышечное действие.

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения формулы (I), которые являются антагонистами рецептора LPA<sub>1</sub>, связанного с G-белком, и могут обладать сильным и длительным противомышечным действием, которое может быть опосредовано ингибированием пропотевания жидкости через сосуды, ингибированием превращения фибробластов в миофибробласты, и/или ингибированием последующего высвобождения профибротических цитокинов миофибробластами. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть полезными для лечения, например, неконтролируемых фиброзирующих заболеваний и других заболеваний и нарушений, связанных с передачей сигналов с участием LPA<sub>1</sub>.

1) Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



Формула (I),

где

W представляет собой N, и Z представляет собой CH; или Z представляет собой N и W представляет

собой СН;

$R^1$  означает водород или фтор;

$R^2$  означает водород, галоген (в особенности хлор), метил, этил, метокси или этокси;

$R^3$  означает  $C_{1-3}$ алкокси (в особенности метокси, изопропокси) или  $C_{1-3}$ фторалкокси (в особенности дифторметокси);

$Ag^1$  представляет собой фенил, или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (в особенности пиридинил); (а именно  $Ag^1$  представляет собой фенил), где указанная группа  $Ag^1$  замещена посредством  $R^4$  и  $R^5$ , где

$R^4$  означает н-пропил, изопропил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно содержащий кольцевой атом кислорода (в особенности циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) или циклопент-1-ен-1-ил; (где следует понимать, что указанный заместитель  $R^4$  присоединен в орто-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы) и

$R^5$  представляет собой один заместитель, независимо выбранный из водорода, фтора, метила или метокси (в подварианте осуществления, в случае, если  $Ag^1$  представляет собой фенил,  $R^5$ , в особенности представляет собой водород; фтор в положении 5 или 6; метил в положении 4, 5 или 6; или метокси, в положении 5 указанной фенильной группы; в частности, в таком случае,  $R^5$  представляет собой один заместитель, независимо выбранный из водорода, фтора, метила и метокси, в положении 5 указанной фенильной группы);

m и n независимо представляют собой целое число 1 или 2; и группа  $-L-R^6$  представляет собой водород;

$-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{0-6}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкил; где  $C_{3-6}$ циклоалкил независимо незамещен или монозамещен галогеном (в особенности фтором);

$-CO-H$ ;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидроксид; -О-бензил; -О- $C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ фторалкил; или  $-NR^{N11}R^{N12}$ , где независимо  $R^{N11}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N12}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил или  $-O-R^{O11}$ , где  $R^{O11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил; и

$-L^1$  - независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1-6}$ алкилен независимо монозамещен гидроксидом,  $C_{1-3}$ алкокси, -О- $C_{1-4}$ алкилом или  $-NR^{N13}R^{N14}$ , где независимо  $R^{N13}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N14}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{2-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{2-6}$ алкилен независимо является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксидов и  $-NR^{N15}R^{N16}$ , где независимо  $R^{N15}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N16}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен- или  $-CO-O-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-;

$-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-; где  $Cy^1$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота, где указанный кольцевой азот, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен  $C_{1-4}$ алкилом или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкилом;

$-C_{2-4}$ алкилен-О- $C_{2-4}$ алкилен-О- $C_{1-4}$ алкилен- или  $-CO-C_{1-4}$ алкилен-О- $C_{2-4}$ алкилен-О- $C_{1-4}$ алкилен-;

$-C_{2-4}$ алкилен- $X^{11}-C_{1-4}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-4}$ алкилен- $X^{11}-C_{1-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-4}$ алкилен- $X^{11}-C_{1-4}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-4}$ алкилен- $X^{11}-C_{1-4}$ алкилен-; где  $X^{11}$  независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{3-6}$ циклоалкилом или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкилом;

$-CO-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{1-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{1-4}$ алкилен- или  $-CO-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-; где  $X^{12}$  независимо представляет собой атом кислорода или азота,

который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{3-6}$ циклоалкилом,  $-CO-O-C_{1-4}$ алкилом или  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{2-4}$ алкилом;

$-C_{2-4}$ алкилен- $X^{13}-C_{1-4}$ алкилен-; где  $X^{13}$  представляет собой  $-NH-CO-$ , и где указанный  $C_{2-4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом;

$-C_{1-4}$ алкилен- $X^{14}-C_{1-4}$ алкилен-; где  $X^{14}$  представляет собой  $-CO-NH-$ ;

$-CO-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{2-6}$ алкилен-; или

$-CO-C_{2-6}$ фторалкилен-;

$-L^2$ -гидроксид; где  $-L^2$  - представляет собой

-CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1,6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, где независимо R<sup>N21</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N22</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-, где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2,6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N23</sup>R<sup>N24</sup>, где независимо R<sup>N23</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N24</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cu<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота; где указанный кольцевой азот, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-(O-C<sub>2,4</sub>алкилен)<sub>p</sub>- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-(O-C<sub>2,4</sub>алкилен)<sub>p</sub>-; где p независимо представляет собой целое число 1 или 2;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>21</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>21</sup> представляет собой атом азота, который незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>22</sup> представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>23</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>23</sup> представляет собой -NH-CO-, и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом;

-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>24</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>24</sup> представляет собой -CO-NH-, и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом; или

3,4-диоксоциклобут-1-ен-1,2-диил;

-L<sup>3</sup>-O-R<sup>O31</sup>, где R<sup>O31</sup> означает -C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-C<sub>2,4</sub>алкилен; и

-L<sup>3</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-;

-L<sup>4</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, где независимо R<sup>N1</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>N2</sup> означает водород; C<sub>1,4</sub>алкил; C<sub>1,3</sub>фторалкил; C<sub>3,6</sub>циклоалкил; C<sub>1,3</sub>алкокси-C<sub>2,4</sub>алкилен; -CO-C<sub>1,4</sub>алкил; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкил; или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>фторалкил; и

-L<sup>4</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-; или

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cu<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода;

-L<sup>5</sup>-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, где R<sup>N3</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или C<sub>1,3</sub>алкокси-C<sub>2,4</sub>алкилен; и R<sup>N4</sup> означает -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил; -CO-NR<sup>N51</sup>R<sup>N52</sup>, где R<sup>N51</sup> и R<sup>N52</sup> независимо выбирают из водорода и C<sub>1,4</sub>алкила; или -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N53</sup>R<sup>N54</sup>, где независимо R<sup>N53</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N54</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-C<sub>1,4</sub>алкил;

и -L<sup>5</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-;

-L<sup>6</sup>-N(R<sup>N61</sup>)-O-R<sup>O61</sup> где R<sup>N61</sup> означает водород, -CO-C<sub>1,4</sub>алкил или

-CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>O61</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1,6</sub>алкил, или бензил;

и -L<sup>6</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-;

-L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил (в особенности водород); R<sup>N6</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,4</sub>алкил, C<sub>1,3</sub>фторалкил или C<sub>3,6</sub>циклоалкил (в особенности водород); и

-L<sup>7</sup> - независимо представляет собой

-CO- или -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>S81</sup>, где R<sup>S81</sup> независимо представляет собой -C<sub>1,6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; гидроксид; -NR<sup>N81</sup>R<sup>N82</sup>, где независимо R<sup>N81</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N82</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,6</sub>алкил; и

-L<sup>8</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;

-L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где HET<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил,

оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил),

где указанный НЕТ независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>алкила (в особенности метила); галогена; циано; гидроксид; гидроксиметила; -C<sub>0-2</sub>алкилен-Cy<sup>91</sup>-COOR<sup>091</sup>, где R<sup>091</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и где Cy<sup>91</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкиленовую группу; или -C<sub>0-2</sub>алкилен-COOR<sup>092</sup>, где R<sup>092</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил; и

-L<sup>9</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;

-L<sup>10</sup> -C<sub>4-6</sub>гетероциклил, где C<sub>4-6</sub>гетероциклил независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>4-6</sub>гетероциклил независимо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и/или

двух металльных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода (таким образом образуя вместе с азотом -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N- группу, или с кислородом -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- группу); и/или

двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы (таким образом образуя группу -SO<sub>2</sub>-); и/или

C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>2-4</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>фторалкила или -CO-C<sub>1-4</sub>алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и

-L<sup>10</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;

-L<sup>11</sup> -циано; где -L<sup>11</sup> - представляет собой -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен или -C<sub>0-6</sub>алкилен-;

-L<sup>12</sup> -NO<sub>2</sub>; где -L<sup>12</sup> - представляет собой -C<sub>2-6</sub>алкилен-; или

-L<sup>13</sup> -C<sub>1-4</sub>алкил; где -L<sup>13</sup> - представляет собой -CO-, -CO-O- или -SO<sub>2</sub>-.

В подварианте осуществления, настоящее изобретение в особенности относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), где линкер L в группе -L-R<sup>6</sup> является таким, как определено выше (или, с учетом соответствующих изменений, в любом из вариантов осуществления ниже), где длина такого линкера L (т.е. каждой из отдельных линкерных групп -L<sup>1</sup>-, -L<sup>2</sup>-, -L<sup>3</sup>-, -L<sup>4</sup>-, -L<sup>5</sup>-, -L<sup>6</sup>-, -L<sup>7</sup>-, -L<sup>8</sup>-, -L<sup>9</sup>-, -L<sup>10</sup>-, -L<sup>11</sup>-, -L<sup>12</sup>- и -L<sup>13</sup>-) является такой, что группа R<sup>6</sup> удалена от атома азота, к которому L присоединен, максимум на 9 атомов (предпочтительно она удалена максимум на 5 атомов).

Следует понимать, что линкерные группы в группе -L-R<sup>6</sup> (такие как -L<sup>1</sup>-, -L<sup>2</sup>-, -L<sup>3</sup>-, -L<sup>4</sup>-, -L<sup>5</sup>-, -L<sup>6</sup>-, -L<sup>7</sup>-, -L<sup>8</sup>-, -L<sup>9</sup>-, -L<sup>10</sup>-, -L<sup>11</sup>-, -L<sup>12</sup>- и -L<sup>13</sup>-) необходимо читать слева направо: например, линкерная группа -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-присоединена к остальной части молекулы через -CO- группу, являющуюся частью указанного линкера.

Соединения формул (I), (II) и (III) могут содержать один или несколько стереоцентрических или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать в (R)-, а также (S)-конфигурации. Соединения формул (I), (II) и (III) могут дополнительно охватывать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать, относительно друг друга, в цис-, а также транс-конфигурации. Таким образом, соединения формул (I), (II) и (III) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смесей стереоизомеров могут быть разделены с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.

В случае когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности по существу чистой энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, когда конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности по существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, цис- или транс-обозначения следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной, в особенности по существу чистой форме. Подобным образом, в случае, когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как Z- или E-стереоизомер (или в случае, когда конкретную двойную связь в соединении обозначают как находящуюся в Z- или E-конфигурации), такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности по существу чистой стереоизомерной форме (или к соединению, которое нахо-

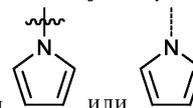
дится в обогащенной, в особенности по существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации двойной связи).

Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности по меньшей мере 90:10 (т.е. с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по существу чистый", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в рамках настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-36), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно-меченые, в особенности  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения формул (I), (II) и (III) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом  $^2\text{H}$  (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo* периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке, или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формул (I), (II) и (III) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формул (I), (II) и (III) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения формул (I), (II) и (III) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

В данном изобретении на патент связь, начерченная волнистой линией или пунктирной линией, по-



казывает точку присоединения начерченного радикала. Например, радикал C1=CN=C(C=C1)R или C1=CN=C(C=C1)R представляет собой 1Н-пиррол-1-ильную группу.

Каждый раз, когда заместитель  $R^5$  предусмотрен в определенном положении фенильного фрагмента, к которому он присоединен, следует понимать, что точка присоединения заместителя  $R^4$  считается положением 2 указанного фенильного фрагмента.

В некоторых случаях, соединения формул (I), (II) и (III) могут включать таутомерные формы. Такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. В случае, когда существуют таутомерные формы определенного остатка, и только одна форма такого остатка раскрыта или определена, подразумевается, что и другая (другие) таутомерная(ы) форма(ы) также охвачена(ы) в таком раскрытом остатке. Например, группу 3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил. Подобным образом, группу 3-гидрокси-1Н-пиразол-5-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-5-ил; группу 3-гидрокси-1Н-1,2,4-триазол-5-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерные формы 3-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-5-ил, 3-гидрокси-3Н-1,2,4-триазол-5-ил, а также 3-оксо-2,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-ил и 3-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-ил; группу 3-гидроксиизоксазол-5-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил; группу 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил и группу 5-гидрокси-[1,3,4]оксадиазол-2-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил; группу 4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 4-гидроксиоксазол-2-ил; группу 2,4-диоксиимидазолидин-1-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 2,4-дигидроксиимидазол-1-ил; и группу 2,5-диоксиимидазолидин-1-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерную форму 2,5-дигидроксиимидазол-1-ил.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль, или т.п.

Любую ссылку на соединения формул (I), (II) и (III) в соответствии с вариантами осуществления 1)-36) следует понимать как относящуюся также к солям (и в особенности фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изо-

бретения. В качестве справочной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quére (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям формул (I), (II) и (III), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-33), так и, с учетом соответствующих изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(ым) определения(ем) или предпочтительного(ым) определения(ем) любого или всех других терминов, как определено в настоящей заявке.

Каждый раз, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком необязательном заместителе), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен, такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность) замещены водородом при необходимости. Подобным образом, в случае, если термин "необязательно" используется в контексте (кольцевого) гетероатома(ов), термин означает, что либо соответствующий(е) необязательный(е) гетероатом(ы) или т.п. отсутствует(ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(ы)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(е) необязательный(е) гетероатом(ы), или т.п., присутствует(ют), как это четко определено.

Термин "галоген" означает фтор, хлор или бром, предпочтительно фтор или хлор.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -алкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{1-6}$ алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается н-пропил, соответственно н-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил.

Термин " $C_{x-y}$ -алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Термин " $C_{0-y}$ -алкилен-" относится к прямой связи, или к  $-(C_{1-y})$ алкилену- согласно приведенному выше определению. Предпочтительно, точки присоединения  $-C_{1-y}$ алкиленовой группы соответствуют 1,1-диальной, 1,2-диальной или 1,3-диальной схеме. Предпочтительно, точки присоединения  $-C_{2-y}$ алкиленовой группы соответствуют 1,2-диальной или 1,3-диальной схеме. В случае, если  $C_{0-y}$ -алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо указанный заместитель присоединен через  $C_{1-y}$ алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е.  $C_{0-y}$ алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую указанный заместитель к остальной части молекулы). Алкиленовая группа  $-C_2H_4-$  относится к  $-CH_2-CH_2-$ , если явно не указано иное. Примерами  $-C_{0-4}$ алкиленовых групп являются, в особенности метилен, этилен и пропан-1,3-диал. Примерами  $-C_{0-6}$ алкиленовых групп являются, в особенности метилен, этилен, пропан-1,3-диал и 3-метилбутан-1,3-диал (в особенности метилен, этилен и пропан-1,3-диал). Примерами  $-C_{1-6}$ алкиленовых групп являются, в особенности метилен, этилен, этан-1,1-диал, пропан-1,3-диал, пропан-1,2-диал, пропан-2,2-диал, 2-метилпропан-1,2-диал, 2-метилпропан-1,1-диал, 2,2-диметилпропан-1,3-диал, бутан-1,4-диал, 3-метилбутан-1,3-диал и 4-метилпентан-1,4-диал. Примерами  $-C_{1-4}$ алкиленовых групп являются, в особенности метилен, этилен, пропан-2,2-диал и 2-метилпропан-1,2-диал (в особенности метилен). Примерами  $-C_{2-6}$ алкиленовых групп являются, в особенности этилен, пропан-1,3-диал, пропан-1,2-диал, 2,2-диметилпропан-1,3-диал, 2-метилпропан-1,2-диал, 3-метилбутан-1,3-диал и 4-метилпентан-1,4-диал (наиболее предпочтительно этилен, пропан-1,3-диал, пропан-1,2-диал, 2-метилпропан-1,2-диал, 3-метилбутан-1,3-диал и 4-метилпентан-1,4-диал). Примерами  $-C_{2-4}$ алкиленовых групп являются, в особенности этилен, пропан-1,2-диал и пропан-1,3-диал.

Примером группы  $-L^2$ -гидрокси, где  $-L^2$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкилен, который монозамещен гидрокси, является 2,3-дигидроксипропил.

Термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до пяти атомов углерода и одну углерод-углеродную двойную связь. Термин " $C_{x-y}$ -алкенил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкенильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{2-5}$ алкенильная группа содержит от двух до пяти атомов углерода. Примером алкенильной группы является, в особенности проп-1-ен-2-ил.

Термин " $C_{x-y}$ -алкенилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкенильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Примерами  $-C_{2,6}$ алкениленовых- групп являются, в особенности этен-1,2-диил, проп-1-ен-2,3-диил и проп-1-ен-1,3-диил.

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " $C_{x-y}$ -фторалкил" ( $x$  и  $y$  каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{1,3}$ фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Предпочтительными являются  $C_1$ -фторалкильные группы, такие как трифторметил.

Термин "фторалкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " $C_{x-y}$ -фторалкокси" ( $x$  и  $y$  каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{1,3}$ фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются  $C_1$ -фторалкокси группы, такие как трифторметокси и дифторметокси, а также 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, в особенности относится к насыщенному моноциклическому, или к конденсированному, мостиковому или спиробициклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкил" ( $x$  и  $y$  каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{3,6}$ циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, а также бициклическая группа бицикло[1.1.1]пентан. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил и циклопентил; в особенности циклопропил.

Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкил, необязательно содержащий кольцевой атом кислорода" относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода, где один кольцевой атом углерода указанного  $C_{x-y}$ -циклоалкила может быть заменен на атом кислорода. Такие группы являются незамещенными или замещенными, как это четко определено. Примерами, в особенности являются  $C_{3,6}$ циклоалкильные группы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил; а также оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил. Отдельно взятым " $C_{3,6}$ циклоалкилом, где указанный  $C_{3,6}$ циклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода" является тетрагидро-2Н-пиран-4-ил.

Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения любой двухвалентно присоединенной циклоалкильной группы соответствуют 1,1-диильной, или 1,2-диильной схеме. Примером  $-C_{3,6}$ циклоалкиленовой- группы является, в особенности циклопропан-1,1-диил. Примерами  $-C_{3,8}$ циклоалкиленовых- групп являются, в особенности циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил, бицикло[1.1.1]пентан-1,3-диил, циклогексан-1,3-диил и циклогексан-1,4-диил (в особенности циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил и циклобутан-1,1-диил).

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " $C_{x-y}$ -алкокси" ( $x$  и  $y$  каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{1,4}$ алкокси группа означает группу формулы  $C_{1,4}$ алкил-О-, где термин " $C_{1,4}$ алкил" имеет приведенное ранее значение. Примерами алкокси групп являются метокси, этокси,  $n$ -пропокси, изопропокси,  $n$ -бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительными являются этокси и, в особенности метокси.

Термин "гетероциклил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности один атом кислорода, один атом серы, один атом азота, два атома азота, два атома кислорода, один атом азота и один атом кислорода). Термин " $C_{x-y}$ -гетероциклил" относится к такому гетероциклу, содержащему от  $x$  до  $y$  кольцевых атомов. Примерами гетероциклильных групп, используемых в группе  $-L^{10}-C_{4,6}$ гетероциклил, являются, в особенности оксетан-3-ил, тиетан-3-ил, имидазолидин-1-ил, 4,5-дигидрооксазол-2-ил, 1,3-диоксолан-4-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил и морфолин-2-ил. Гетероциклильные группы являются незамещенными или замещенными, как это четко определено.

Термин "-С<sub>x-y</sub>-гетероциклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной гетероциклической группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y кольцевых атомов. Примерами С<sub>3-6</sub>гетероциклоалкилена, содержащего один кольцевой атом кислорода, или содержащего один кольцевой атом азота, используемого в группах Су<sup>1</sup>, Су<sup>2</sup>, и, с учетом соответствующих изменений, Су<sup>4</sup>, являются, в особенности азотсодержащие группы азетидин-1,3-диил, азетидин-3,3-диил, пирролидин-2,4-диил, пиперидин-1,4-диил и пиперидин-4,4-диил; и кислородсодержащие группы оксетан-3,3-диил, тетрагидрофуран-3,3-диил и тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиофенил, триазол, изотриазол, тиатриазол, пирролил, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазол, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотриазол, бензоизотриазол, бензотриазол, бензоксадиазол, бензотриазол, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиролопиридинил, пиролопиримидинил, пиролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотриазол. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это четко определено. В случае заместителя Ag<sup>1</sup>, представляющего собой "6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота", термин означает соответствующие вышеупомянутые 6-членные группы; в особенности пиридинил или пиразинил; в частности, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, или пиразин-2-ил. В случае заместителя НЕТ<sup>1</sup>, представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин означает вышеупомянутые 5- или 6-членные группы. В особенности термин относится к 5-членному гетероарилу, содержащему от одного до четырех гетероатомов, такому как, в особенности фуранил, имидазол, пирролил, пиразол, оксазол, изоксазол, оксадиазол, триазол или тетразол; или к 6-членному гетероарилу, содержащему один или два атома азота; такому как, в особенности пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или пиридинил. Отдельными примерами 5-членного гетероарила, используемого для НЕТ<sup>1</sup>, являются фуран-2-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1Н-пиразол-5-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 2Н-1,2,3-триазол-2-ил, 1Н-1,2,3-триазол-4-ил, 4Н-1,2,4-триазол-4-ил, 1Н-1,2,4-триазол-5-ил, 1Н-тетразол-1-ил и 1Н-тетразол-5-ил; и, в дополнение к вышеперечисленным, 1Н-1,2,3-триазол-1-ил и 2Н-тетразол-2-ил. Отдельными примерами 6-членного гетероарила, используемого для НЕТ<sup>1</sup>, являются пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридазин-3-ил и пиразин-2-ил.

Во избежание неопределенности, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые могут преимущественно рассматриваться как ароматические (такие как, например, 3-гидроксиизоксазолильная, 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ильная, 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ильная, 3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ильная или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазолильная группа) определены в данном изобретении как гетероарильные группы НЕТ<sup>1</sup>, даже несмотря на то, что их соответствующие таутомерные формы (3-оксо-2,3-дигидро-2Н-изоксазол, соответственно, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-3Н-[1,3,4]оксадиазол) также можно рассматривать как неароматическую гетероциклическую группу. Подобным образом, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые могут преимущественно рассматриваться как неароматические (такие как 2,4-диоксоимидазолидин-1-ил, 4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил), согласно определению для заместителя -L<sup>10</sup>-С<sub>4-6</sub>гетероцикл, определены в данном изобретении как не являющие частью замещенных гетероарильных групп согласно определению для НЕТ<sup>1</sup>, даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму (4-гидроксиоксазол-2-ил, соответственно, 2,4-дигидроксиимидазол-1-ил), также можно рассматривать как гетероарильную группу НЕТ<sup>1</sup>. Следует понимать, что соответствующие таутомеры включены в соответствующий объем -L<sup>9</sup>-НЕТ<sup>1</sup> соответственно -L<sup>10</sup>-С<sub>4-6</sub>гетероцикла согласно определению.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "оксо" относится к группе =O, которая предпочтительно присоединена к атому углерода или серы в цепи или кольце, как, например, в случае карбонильной группы -(CO)-, или сульфонильной группы -(SO<sub>2</sub>)-.

В случаях, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например, если температурный диапазон описывается между 40 и 80°C, то это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данном изобретении относится к интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находя-

щийся перед температурой "Y" в данном изобретении относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5°C до Y плюс 5°C. Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°C.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже.

2) Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где R<sup>1</sup> означает водород.

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где R<sup>1</sup> означает фтор.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где R<sup>2</sup> означает водород, хлор, метил, этил, метокси или этокси.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где

W представляет собой N, Z представляет собой CH; и R<sup>2</sup> означает водород, метил, метокси или этокси (в особенности метил); или

Z представляет собой N, W представляет собой CH; и R<sup>2</sup> означает хлор, бром, метил или метокси (в особенности хлор).

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где R<sup>3</sup> означает метокси, изопропокси или дифторметокси (в особенности метокси или дифторметокси).

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси (а именно метокси, изопропокси, в особенности метокси).

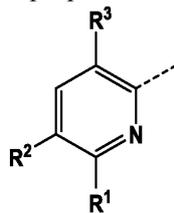
8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>фторалкокси (в особенности дифторметокси).

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где фрагмент



представляет собой

где R<sup>1</sup> означает водород или фтор (в особенности водород); R<sup>2</sup> означает водород, хлор, метил, этил, метокси или этокси (в особенности метил); и R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси (в особенности метокси, изопропокси) или C<sub>1-3</sub>фторалкокси (в особенности дифторметокси); или



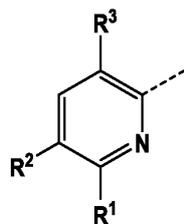
где R<sup>1</sup> означает водород; R<sup>2</sup> означает галоген (в особенности хлор), метил или метокси; и R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси (в особенности метокси) или C<sub>1-3</sub>фторалкокси (в особенности дифторметокси).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где фрагмент



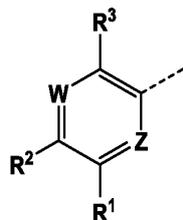
представляет собой

где R<sup>1</sup> означает водород; R<sup>2</sup> означает водород, метил, метокси (в особенности метил); и R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси (в особенности метокси) или C<sub>1-3</sub>фторалкокси (в особенности дифторметокси); или



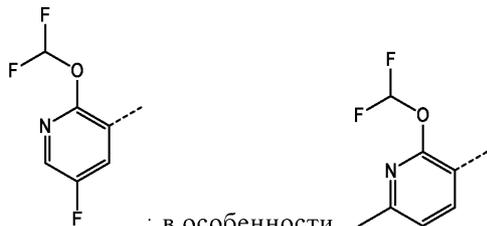
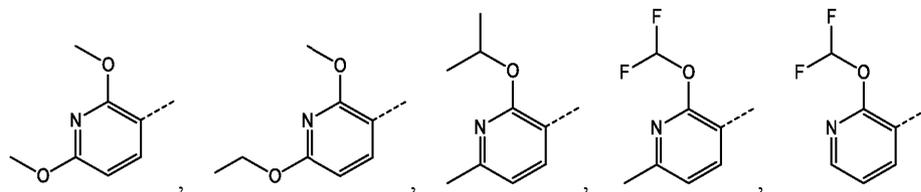
где  $R^1$  означает водород;  $R^2$  означает галоген (в особенности хлор); и  $R^3$  означает метокси или диформетокси.

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где фрагмент



представляет собой кольцо, независимо выбранное из следующих групп А) или В):

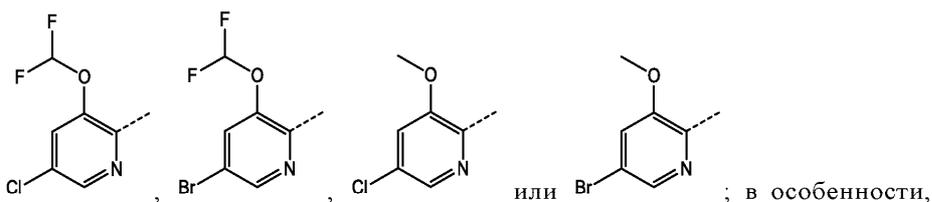
А)



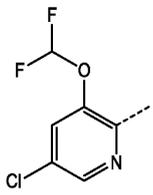
или

; в особенности,

В)



или ; в особенности,



где каждая из вышеуказанных групп А) и В) образуют отдельный подвариант осуществления изобретения.

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-11), где  $Ar^1$  представляет собой фенил (где следует понимать, что указанный фенил замещен посредством  $R^4$  и  $R^5$ , как это четко определено).

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-11), где  $Ar^1$  представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (в особенности пиридинил, пиримидинил или пиазинил; в частности, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил или пиазин-2-ил) (где следует понимать, что указанный гетероарил замещен посредством  $R^4$  и  $R^5$ , как это четко определено).

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-13) (в особенности в соответствии с вариантом 12)), где  $R^4$  означает н-пропил, изопропил или моноциклический  $C_{3-6}$ -циклоалкил (в особенности циклобутил или циклопентил).

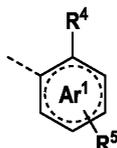
15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13) (в особенности в соответствии с вариантом 12) или 13)), где  $R^4$  означает н-пропил, изопропил.

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13) (в особенности в соответствии с вариантом 12)), где  $R^4$  означает моноциклический  $C_{3-6}$ -циклоалкил (в особенности циклобутил, циклопентил).

17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-16), где  $R^5$  представляет собой водород, фтор или метил (а именно водород, или фтор в положении 5 или 6 фенильного фрагмента, или метил в положении 5 фенильного фрагмента; в особенности водород, или фтор в положении 5 или 6 фенильного фрагмента).

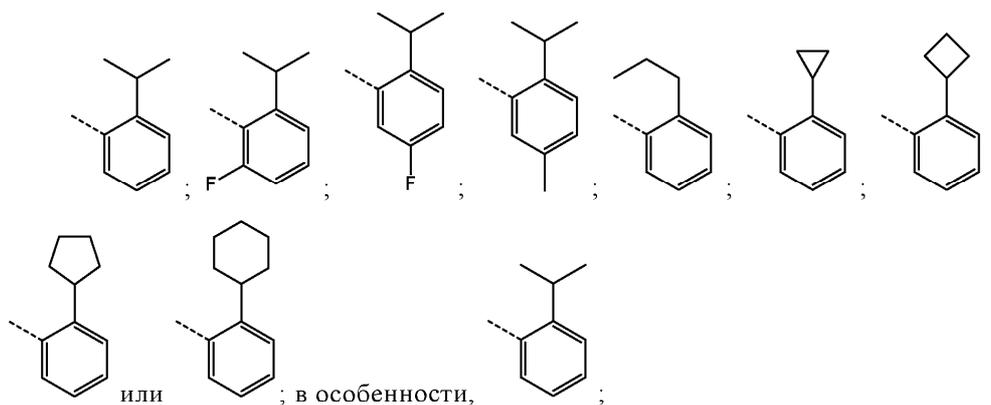
18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-16), где  $R^5$  представляет собой водород.

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-11), где фрагмент

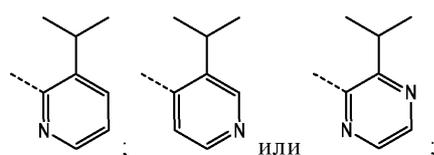


представляет собой кольцо, независимо выбранное из следующих групп А) или В):

А)



В)



где каждая из вышеуказанных групп А) и В) образуют отдельный подвариант осуществления изобретения.

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-19), где  $m$  и  $n$  оба означают 1 или  $m$  и  $n$  оба означают 2.

21) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-19), где  $m$  и  $n$  оба означают 1.

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где группа  $-L-R^6$  представляет собой водород;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидрокси; -O-бензил; -O- $C_{1-6}$ алкил;

$C_{1-6}$ -фторалкил; или  $-NR^{N11}R^{N12}$ , где независимо  $R^{N11}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N12}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил или  $-O-R^{O11}$ , где  $R^{O11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил; и

-L - независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1-6}$ алкилен независимо монозамещен гидрокси,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-O-CO-C_{1-4}$ алкилом или  $-NR^{N13}R^{N14}$ , где независимо  $R^{N13}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N14}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2,6</sub>алкилен независимо является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксид и -NR<sup>N15</sup>R<sup>N16</sup>, где независимо R<sup>N15</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N16</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cy<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота, где указанный кольцевой азот, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>1,4</sub>алкилен-;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>11</sup> независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где X<sup>12</sup> независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>13</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>13</sup> представляет собой -NH-CO-, и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксид;

-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>14</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>14</sup> представляет собой -CO-NH-;

-CO-C<sub>2,6</sub>алкенилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2,6</sub>алкенилен-; или

-CO-C<sub>2,6</sub>фторалкилен-;

-L<sup>2</sup>-гидроксид; где -L<sup>2</sup>- представляет собой

-CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1,6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксид, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, где независимо R<sup>N21</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N22</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-, где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2,6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксид, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N23</sup>R<sup>N24</sup>, где независимо R<sup>N23</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N24</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cy<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота; где указанный кольцевой азот, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-(O-C<sub>2,4</sub>алкилен)<sub>p</sub>- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-(O-C<sub>2,4</sub>алкилен)<sub>p</sub>-; где p независимо представляет собой целое число 1 или 2;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>21</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>21</sup> представляет собой атом азота, который незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>22</sup> представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>23</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>23</sup> представляет собой -NH-CO- и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксид;

-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>24</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>24</sup> представляет собой -CO-NH-, и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксид;

-L<sup>3</sup>-O-R<sup>O31</sup>, где R<sup>O31</sup> означает -CO-C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-C<sub>2,4</sub>алкенил; и -L<sup>3</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-;

-L<sup>4</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, где независимо R<sup>N1</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>N2</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил; C<sub>1,3</sub>фторалкил; C<sub>3,6</sub>циклоалкил; C<sub>1,3</sub>алкокси-C<sub>2,4</sub>алкилен; -CO-C<sub>1,4</sub>алкил; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкил; или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-фторалкил; и

-L<sup>4</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-; или

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

где  $Su^4$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода;

$-L^5-NR^{N3}R^{N4}$ , где  $R^{N3}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{2-4}$ алкилен; и  $R^{N4}$  означает  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;  $-CO-NR^{N51}R^{N52}$ , где  $R^{N51}$  и  $R^{N52}$  независимо выбирают из водорода и  $C_{1-4}$ алкила; или  $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$ , где независимо  $R^{N53}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N54}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-C_{1-4}$ алкил;

и  $-L^5$  независимо представляет собой

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-;

$-L^6-N(R^{N61})-O-R^{O61}$ , где  $R^{N61}$  означает водород,  $-CO-C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил; и  $R^{O61}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил;

и  $-L^6$  независимо представляет собой

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-;

$-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил (в особенности водород);  $R^{N6}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CO-C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ фторалкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил (в особенности водород); и

$-L^7$  независимо представляет собой

$-CO-$  или  $-SO_2-$ ;

$-L^8-SO_2-R^{S81}$ , где  $R^{S81}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-}$ фторалкил; гидрокси;  $-NR^{N81}R^{N82}$ , где независимо  $R^{N81}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N82}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CO-C_{1-6}$ алкил; и

$-L^8$  независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-L^9-HET^1$ , где  $HET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил; тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил),

где указанный  $HET^1$  независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ алкила (в особенности метила), галогена, циано, гидрокси,  $-C_{0-2}$ алкилен- $Su^{91}-COOR^{O91}$ , где  $R^{O91}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и где  $Su^{91}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкиленовую группу; или  $-C_{0-2}$ алкилен- $COOR^{O92}$ , где  $R^{O92}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил; и

$-L^9$  независимо представляет собой

$-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-L^{10}-C_{4-6}$ гетероциклический, где  $C_{4-6}$ гетероциклический независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{4-6}$ гетероциклический независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и/или

двух метильных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода (таким образом образуя вместе с азотом  $-C(CH_3)_2-N-$  группу, или с кислородом  $-C(CH_3)_2-O-$  группу); и/или

двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы (таким образом образуя группу  $-SO_2-$ ); и/или

$C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{2-4}$ алкила,  $C_{2-3}$ фторалкила или  $-CO-C_{1-4}$ алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и

$-L^{10}$  независимо представляет собой

$-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-L^{11}$ -циано; где  $-L^{11}$  представляет собой  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен или  $-C_{0-6}$ алкилен-;

$-L^{12}-NO_2$ ; где  $-L^{12}$  представляет собой  $-C_{2-6}$ алкилен-; или

$-L^{13}-C_{1-4}$ алкил; где  $-L^{13}$  представляет собой  $-CO-$ , или  $-CO-O-$ .

23) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где группа  $-L-R^6$  представляет собой водород;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидрокси;  $-O$ -бензил;  $-O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-}$ фторалкил; или  $-NR^{N11}R^{N12}$ ; где независимо  $R^{N11}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N12}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил или  $-O-R^{O11}$ , где  $R^{O11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил; и

$-L^1$  независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или

-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;

-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1-6</sub>алкилен независимо монозамещен гидрокси, C<sub>1-3</sub>алкокси, -O-CO-C<sub>1-4</sub>алкилом или -NR<sup>N13</sup>R<sup>N14</sup>; где независимо R<sup>N13</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и R<sup>N14</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил;

-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>2-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2-6</sub>алкилен независимо является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси и -NR<sup>N15</sup>R<sup>N16</sup>; где независимо R<sup>N15</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и R<sup>N16</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил;

-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -CO-O-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-;

-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-; где Cy<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота, где указанный кольцевой атом азота, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-; где X<sup>12</sup> независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкилом или C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>2-4</sub>алкилом;

-C<sub>2-4</sub>алкилен-X<sup>13</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-; где X<sup>13</sup> представляет собой -NH-CO-, и где указанный C<sub>2-4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси;

-CO-C<sub>2-6</sub>алкенилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенилен-; или

-CO-C<sub>2-6</sub>фторалкилен-;

-L<sup>2</sup>-гидрокси; где -L<sup>2</sup>- представляет собой

-CO-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1-6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, где независимо R<sup>N21</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и R<sup>N22</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил;

-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен-, где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2-6</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси, C<sub>1</sub>-фторалкилом или -NR<sup>N23</sup>R<sup>N24</sup>, где независимо R<sup>N23</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и R<sup>N24</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил;

-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-;

-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>2</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-; где Cy<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота; где указанный кольцевой атом азота, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2-4</sub>алкилен-; где X<sup>22</sup> представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>3-6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкилом; или

-C<sub>2-4</sub>алкилен-X<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-; где X<sup>23</sup> представляет собой -NH-CO-, и где указанный C<sub>2-4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси;

-L<sup>4</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, где независимо R<sup>N1</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил; и R<sup>N2</sup> означает водород; C<sub>1-4</sub>алкил; C<sub>1-3</sub>фторалкил; C<sub>3-6</sub>циклоалкил; C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>2-4</sub>алкилен; -CO-C<sub>1-4</sub>алкил; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил; или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>фторалкил; и

-L<sup>4</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен-; или

-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-Cy<sup>4</sup>-C<sub>0-4</sub>алкилен-; где Cy<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода;

-L<sup>5</sup>-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, где R<sup>N3</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>2-4</sub>алкилен; и R<sup>N4</sup> означает -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил; -CO-NR<sup>N51</sup>R<sup>N52</sup>, где R<sup>N51</sup> и R<sup>N52</sup> независимо выбирают из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила; или -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N53</sup>R<sup>N54</sup>, где независимо R<sup>N53</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и R<sup>N54</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-C<sub>1-4</sub>алкил;

и -L<sup>5</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2-6</sub>алкилен-;

-L<sup>6</sup>-N(R<sup>N61</sup>)-O-R<sup>O61</sup>, где R<sup>N61</sup> означает водород, -CO-C<sub>1-4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1-4</sub>алкил; и R<sup>O61</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, или бензил;

и -L<sup>6</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,6</sub>алкилен-;

-L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил (в особенности водород); R<sup>N6</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,4</sub>алкил, C<sub>1,3</sub>фторалкил или C<sub>3,6</sub>циклоалкил (в особенности водород); и

-L<sup>7</sup> - независимо представляет собой

-CO- или -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>S81</sup>, где R<sup>S81</sup> независимо представляет собой -C<sub>1,6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; гидрокси; -NR<sup>N81</sup>R<sup>N82</sup>, где независимо R<sup>N81</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N82</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,6</sub>алкил; и

-L<sup>8</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;

-L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где HET<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил; тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил),

где указанный HET<sup>1</sup> независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1,4</sub>алкила (в особенности метила); галогена; циано; гидрокси; гидроксиметила; -C<sub>0,2</sub>алкилен-Cy<sup>91</sup>-COOR<sup>O91</sup>, где R<sup>O91</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и где Cy<sup>91</sup> представляет собой C<sub>3,6</sub>циклоалкиленовую группу; или -C<sub>0,2</sub>алкилен-COOR<sup>O92</sup>, где R<sup>O92</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и

-L<sup>9</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>0,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;

-L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл, где C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из:

одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и/или

двух метильных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода (таким образом образуя вместе с азотом -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N- группу, или с кислородом -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- группу); и/или

двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы (таким образом образуя группу -SO<sub>2</sub>-); и/или

C<sub>1,4</sub>алкила, C<sub>1,3</sub>алкокси-C<sub>2,4</sub>алкила, C<sub>2,3</sub>фторалкила или -CO-C<sub>1,4</sub>алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и

-L<sup>10</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>0,6</sub>алкилен- или -CO-C<sub>0,6</sub>алкилен-;

-L<sup>11</sup>-циано; где -L<sup>11</sup> представляет собой -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен или -C<sub>0,6</sub>алкилен-; или

-L<sup>13</sup>-C<sub>1,4</sub>алкил; где -L<sup>13</sup> представляет собой -CO-, -CO-O или -SO<sub>2</sub>.

24) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где группа -L-R<sup>6</sup> представляет собой водород;

-L<sup>1</sup>-CO-R<sup>C11</sup>, где R<sup>C11</sup> независимо представляет собой гидрокси; -O-C<sub>1,6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; или -NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>, где независимо R<sup>N11</sup> означает водород, и R<sup>N12</sup> означает -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкил; и

-L<sup>1</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1,6</sub>алкилен независимо монозамещен гидрокси;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-или -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cy<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода;

-CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>12</sup> независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или C<sub>3,6</sub>циклоалкилом;

-CO-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2,6</sub>алкилен-; или

-CO-C<sub>2,6</sub>фторалкилен-;

-L<sup>2</sup>-гидрокси; где -L<sup>2</sup> - представляет собой

-CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где C<sub>1,6</sub>алкилен незамещен или монозамещен C<sub>1</sub>-фторалкилом;

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, где C<sub>2,6</sub>алкилен незамещен или монозамещен гидрокси;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;  
 -C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>2</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cu<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода;  
 -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2,4</sub>алкилен-; где X<sup>22</sup> представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или C<sub>3,6</sub>циклоалкилом; или  
 -C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>23</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>23</sup> представляет собой -NH-CO-, и где указанный C<sub>2,4</sub>алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксидом;  
 -L<sup>4</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, где независимо R<sup>N1</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>N2</sup> означает водород; C<sub>1,4</sub>алкил; C<sub>1,3</sub>фторалкил; C<sub>3,6</sub>циклоалкил; C<sub>1,3</sub>алкокси-C<sub>2,4</sub>алкилен; -CO-C<sub>1,4</sub>алкил; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкил; или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>фторалкил; и  
 -L<sup>4</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -L<sup>5</sup>-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, где R<sup>N3</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>N4</sup> означает -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N53</sup>R<sup>N54</sup>, где независимо R<sup>N53</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N54</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил;  
 и -L<sup>5</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>6</sup>-N(R<sup>N61</sup>)-O-R<sup>O61</sup>, где R<sup>N61</sup> означает -CO-C<sub>1,4</sub>алкил; и R<sup>O61</sup> представляет собой водород;  
 и -L<sup>6</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил (в особенности водород); R<sup>N6</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или C<sub>3,6</sub>циклоалкил; и  
 -L<sup>7</sup>- независимо представляет собой  
 -CO- или -SO<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>S81</sup>, где R<sup>S81</sup> независимо представляет собой -C<sub>1,6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; гидроксид; -NR<sup>N81</sup>R<sup>N82</sup>, где независимо R<sup>N81</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N82</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -CO-C<sub>1,6</sub>алкил; и  
 -L<sup>8</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где HET<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности пирролил, пирозолил, имидазолил, триазаолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил; тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил),  
 где указанный HET<sup>1</sup> независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1,4</sub>алкила (в особенности метила); галогена; циано; гидроксид; гидроксиметила; -C<sub>0,2</sub>алкилен-Cu<sup>91</sup>-COOR<sup>O91</sup>, где R<sup>O91</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и где Cu<sup>91</sup> представляет собой C<sub>3,6</sub>циклоалкиленовую группу; или -C<sub>0,2</sub>алкилен- COOR<sup>O92</sup>, где R<sup>O92</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил; и  
 -L<sup>9</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>0,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,6</sub>алкилен- или -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл, где C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо является незамещенным, или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  
 одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и/или  
 двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы (таким образом образуя группу -SO<sub>2</sub>-); и/или  
 C<sub>1,4</sub>алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и  
 -L<sup>10</sup>- независимо представляет собой  
 -C<sub>0,6</sub>алкилен- или -CO-C<sub>0,6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>11</sup>-циано; где -L<sup>11</sup>- представляет собой -C<sub>0,6</sub>алкилен-; или  
 -L<sup>13</sup>-C<sub>1,4</sub>алкил; где -L<sup>13</sup>- представляет собой -CO-.

25) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где группа -L-R<sup>6</sup> представляет собой  
 -L<sup>1</sup>-COOH; где -L<sup>1</sup>- представляет собой  
 -C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;  
 -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где указанный C<sub>1,6</sub>алкилен монозамещен гидроксидом;  
 -C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-,  
 -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;  
 -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cu<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cu<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода;

-CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1-4</sub>алкилен-; где X<sup>12</sup> независимо представляет собой атом азота, который незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>2-6</sub>алкенилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенилен-; или

-CO-C<sub>2-6</sub>фторалкилен-;

-L<sup>2</sup>-гидрокси; где -L<sup>2</sup>- представляет собой

-C<sub>2-6</sub>алкилен-, где C<sub>2-6</sub>алкилен незамещен или монозамещен гидроксидом; или

-CO-C<sub>1-4</sub>алкилен-X<sup>22</sup>-C<sub>2-4</sub>алкилен-; где X<sup>22</sup> представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1-4</sub>алкилом или C<sub>3-6</sub>циклоалкилом;

-L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород; R<sup>N6</sup> означает водород или C<sub>3-6</sub>циклоалкил; и

-L<sup>7</sup>- независимо представляет собой -CO- или -SO<sub>2</sub>-; или

-L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где HET<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила; тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила (в особенности пирролила, триазолила, тетразолила, фуранила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила),

где указанный HET<sup>1</sup> независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>алкила (в особенности метила); галогена; циано; гидрокси; гидроксиметила; -C<sub>0-2</sub>алкилен-Cy<sup>91</sup>-COOR<sup>91</sup>, где R<sup>91</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил, и где Cy<sup>91</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкиленовую группу; или -C<sub>0-2</sub>алкилен-COOR<sup>92</sup>, где R<sup>92</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил; и

-L<sup>9</sup>- независимо представляет собой

-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-.

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где группа -L-R<sup>6</sup> представляет собой

-L<sup>1</sup>-COOH; и

-L<sup>1</sup>- представляет собой

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-C(OH)(CH<sub>3</sub>)-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CO-O-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-O-CH(CH<sub>3</sub>)-, \*-CO-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, \*-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-циклопропан-1,1-диил-, \*-CO-циклопропан-1,1-диил-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-циклопропан-1,1-диил-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-циклобутан-1,1-диил-, \*-SO<sub>2</sub>-циклопропан-1,1-диил-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-O-циклопропан-1,1-диил-, \*-CO-O-CH<sub>2</sub>-циклопропан-1,1-диил-;

\*-CO-CH<sub>2</sub>-(тетрагидро-2H-пиран-4,4-диил)-;

\*-CO-CH<sub>2</sub>-N(н-бутил)-CH<sub>2</sub>-;

\*-SO<sub>2</sub>-CH=CH-, \*-CO-C(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-; или

\*-CO-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

-L<sup>2</sup>-гидрокси; где -L<sup>2</sup>- представляет собой

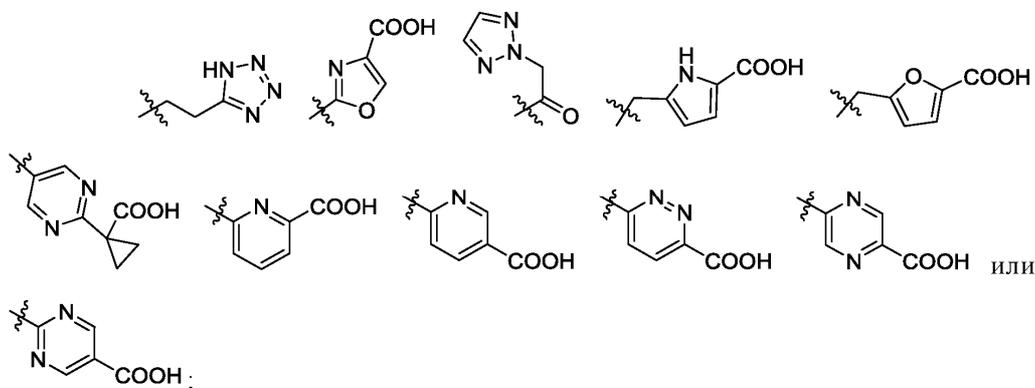
\*-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-; или

\*-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, \*-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-;

-L<sup>7</sup>-NH<sub>2</sub>; где -L<sup>7</sup>- представляет собой

-SO<sub>2</sub>-; или

-L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где -L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup> представляет собой



или, в дополнение к вышеперечисленным группам, группа -L-R<sup>6</sup> представляет собой

-L<sup>7</sup>-NH-циклопропил; где

-L<sup>7</sup>- представляет собой

-CO-;

где в вышеуказанных группах звездочки указывают на связь, которая присоединена к остальной части молекулы.

27) Изобретение, таким образом, относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченными характерными признаками любого из вариантов осуществления 2)-26), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений, как дополнительно описано ниже. Во избежание неверного толкования следует отметить, в особенности что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I) таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

1, 2+1, 5+1, 5+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 9+1, 11+1, 12+1, 12+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+5+1, 12+6+5+2+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+5+1, 12+8+5+2+1, 12+9+1, 12+11+1, 14+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+5+1, 14+12+5+2+1, 14+12+6+1, 14+12+6+2+1, 14+12+6+5+1, 14+12+6+5+2+1, 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+5+1, 14+12+8+5+2+1, 14+12+9+1, 14+12+11+1, 18+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+5+1, 18+12+5+2+1, 18+12+6+1, 18+12+6+2+1, 18+12+6+5+1, 18+12+6+5+2+1, 18+12+8+1, 18+12+8+2+1, 18+12+8+5+1, 18+12+8+5+2+1, 18+12+9+1, 18+12+11+1, 18+14+1, 18+14+12+1, 18+14+12+2+1, 18+14+12+5+1, 18+14+12+5+2+1, 18+14+12+6+1, 18+14+12+6+2+1, 18+14+12+6+5+1, 18+14+12+6+5+2+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+8+2+1, 18+14+12+8+5+1, 18+14+12+8+5+2+1, 18+14+12+9+1, 18+14+12+11+1, 19+1, 19+2+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+6+1, 19+6+2+1, 19+6+5+1, 19+6+5+2+1, 19+8+1, 19+8+2+1, 19+8+5+1, 19+8+5+2+1, 19+9+1, 19+11+1, 21+1, 21+2+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+8+1, 21+8+2+1, 21+8+5+1, 21+8+5+2+1, 21+9+1, 21+11+1, 21+12+1, 21+12+2+1, 21+12+5+1, 21+12+5+2+1, 21+12+6+1, 21+12+6+2+1, 21+12+6+5+1, 21+12+6+5+2+1, 21+12+8+1, 21+12+8+2+1, 21+12+8+5+1, 21+12+8+5+2+1, 21+12+9+1, 21+12+11+1, 21+14+1, 21+14+12+1, 21+14+12+2+1, 21+14+12+5+1, 21+14+12+5+2+1, 21+14+12+6+1, 21+14+12+6+2+1, 21+14+12+6+5+1, 21+14+12+6+5+2+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+8+2+1, 21+14+12+8+5+1, 21+14+12+8+5+2+1, 21+14+12+9+1, 21+14+12+11+1, 21+18+1, 21+18+12+1, 21+18+12+2+1, 21+18+12+5+1, 21+18+12+5+2+1, 21+18+12+6+1, 21+18+12+6+2+1, 21+18+12+6+5+1, 21+18+12+6+5+2+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+8+2+1, 21+18+12+8+5+1, 21+18+12+8+5+2+1, 21+18+12+9+1, 21+18+12+11+1, 21+18+14+1, 21+18+14+12+1, 21+18+14+12+2+1, 21+18+14+12+5+1, 21+18+14+12+5+2+1, 21+18+14+12+6+1, 21+18+14+12+6+2+1, 21+18+14+12+6+5+1, 21+18+14+12+6+5+2+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+8+2+1, 21+18+14+12+8+5+1, 21+18+14+12+8+5+2+1, 21+18+14+12+9+1,

040901

21+18+14+12+11+1, 21+19+1, 21+19+2+1, 21+19+5+1, 21+19+5+2+1, 21+19+6+1,  
21+19+6+2+1, 21+19+6+5+1, 21+19+6+5+2+1, 21+19+8+1, 21+19+8+2+1,  
21+19+8+5+1, 21+19+8+5+2+1, 21+19+9+1, 21+19+11+1, 25+1, 25+2+1, 25+5+1,  
25+5+2+1, 25+6+1, 25+6+2+1, 25+6+5+1, 25+6+5+2+1, 25+8+1, 25+8+2+1,  
25+8+5+1, 25+8+5+2+1, 25+9+1, 25+11+1, 25+12+1, 25+12+2+1, 25+12+5+1,  
25+12+5+2+1, 25+12+6+1, 25+12+6+2+1, 25+12+6+5+1, 25+12+6+5+2+1,  
25+12+8+1, 25+12+8+2+1, 25+12+8+5+1, 25+12+8+5+2+1, 25+12+9+1,  
25+12+11+1, 25+14+1, 25+14+12+1, 25+14+12+2+1, 25+14+12+5+1,  
25+14+12+5+2+1, 25+14+12+6+1, 25+14+12+6+2+1, 25+14+12+6+5+1,  
25+14+12+6+5+2+1, 25+14+12+8+1, 25+14+12+8+2+1, 25+14+12+8+5+1,  
25+14+12+8+5+2+1, 25+14+12+9+1, 25+14+12+11+1, 25+18+1, 25+18+12+1,  
25+18+12+2+1, 25+18+12+5+1, 25+18+12+5+2+1, 25+18+12+6+1,  
25+18+12+6+2+1, 25+18+12+6+5+1, 25+18+12+6+5+2+1, 25+18+12+8+1,  
25+18+12+8+2+1, 25+18+12+8+5+1, 25+18+12+8+5+2+1, 25+18+12+9+1,  
25+18+12+11+1, 25+18+14+1, 25+18+14+12+1, 25+18+14+12+2+1,  
25+18+14+12+5+1, 25+18+14+12+5+2+1, 25+18+14+12+6+1,  
25+18+14+12+6+2+1, 25+18+14+12+6+5+1, 25+18+14+12+6+5+2+1,  
25+18+14+12+8+1, 25+18+14+12+8+2+1, 25+18+14+12+8+5+1,  
25+18+14+12+8+5+2+1, 25+18+14+12+9+1, 25+18+14+12+11+1, 25+19+1,  
25+19+2+1, 25+19+5+1, 25+19+5+2+1, 25+19+6+1, 25+19+6+2+1, 25+19+6+5+1,  
25+19+6+5+2+1, 25+19+8+1, 25+19+8+2+1, 25+19+8+5+1, 25+19+8+5+2+1,  
25+19+9+1, 25+19+11+1, 25+21+1, 25+21+2+1, 25+21+5+1, 25+21+5+2+1,  
25+21+6+1, 25+21+6+2+1, 25+21+6+5+1, 25+21+6+5+2+1, 25+21+8+1,  
25+21+8+2+1, 25+21+8+5+1, 25+21+8+5+2+1, 25+21+9+1, 25+21+11+1,  
25+21+12+1, 25+21+12+2+1, 25+21+12+5+1, 25+21+12+5+2+1, 25+21+12+6+1,  
25+21+12+6+2+1, 25+21+12+6+5+1, 25+21+12+6+5+2+1, 25+21+12+8+1,  
25+21+12+8+2+1, 25+21+12+8+5+1, 25+21+12+8+5+2+1, 25+21+12+9+1,  
25+21+12+11+1, 25+21+14+1, 25+21+14+12+1, 25+21+14+12+2+1,  
25+21+14+12+5+1, 25+21+14+12+5+2+1, 25+21+14+12+6+1,  
25+21+14+12+6+2+1, 25+21+14+12+6+5+1, 25+21+14+12+6+5+2+1,  
25+21+14+12+8+1, 25+21+14+12+8+2+1, 25+21+14+12+8+5+1,  
25+21+14+12+8+5+2+1, 25+21+14+12+9+1, 25+21+14+12+11+1, 25+21+18+1,  
25+21+18+12+1, 25+21+18+12+2+1, 25+21+18+12+5+1, 25+21+18+12+5+2+1,  
25+21+18+12+6+1, 25+21+18+12+6+2+1, 25+21+18+12+6+5+1,

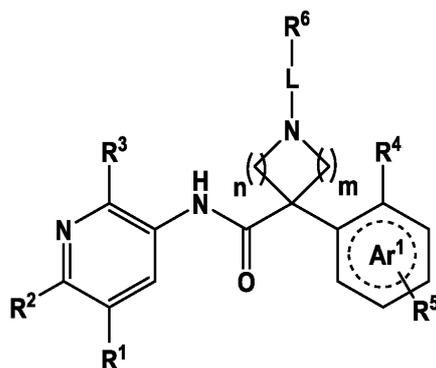
040901

25+21+18+12+6+5+2+1, 25+21+18+12+8+1, 25+21+18+12+8+2+1,  
25+21+18+12+8+5+1, 25+21+18+12+8+5+2+1, 25+21+18+12+9+1,  
25+21+18+12+11+1, 25+21+18+14+1, 25+21+18+14+12+1, 25+21+18+14+12+2+1,  
25+21+18+14+12+5+1, 25+21+18+14+12+5+2+1, 25+21+18+14+12+6+1,  
25+21+18+14+12+6+2+1, 25+21+18+14+12+6+5+1, 25+21+18+14+12+6+5+2+1,  
25+21+18+14+12+8+1, 25+21+18+14+12+8+2+1, 25+21+18+14+12+8+5+1,  
25+21+18+14+12+8+5+2+1, 25+21+18+14+12+9+1, 25+21+18+14+12+11+1,  
25+21+19+1, 25+21+19+2+1, 25+21+19+5+1, 25+21+19+5+2+1, 25+21+19+6+1,  
25+21+19+6+2+1, 25+21+19+6+5+1, 25+21+19+6+5+2+1, 25+21+19+8+1,  
25+21+19+8+2+1, 25+21+19+8+5+1, 25+21+19+8+5+2+1, 25+21+19+9+1,  
25+21+19+11+1, 26+1, 26+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+5+1,  
26+6+5+2+1, 26+8+1, 26+8+2+1, 26+8+5+1, 26+8+5+2+1, 26+9+1, 26+11+1,  
26+12+1, 26+12+2+1, 26+12+5+1, 26+12+5+2+1, 26+12+6+1, 26+12+6+2+1,  
26+12+6+5+1, 26+12+6+5+2+1, 26+12+8+1, 26+12+8+2+1, 26+12+8+5+1,  
26+12+8+5+2+1, 26+12+9+1, 26+12+11+1, 26+14+1, 26+14+12+1, 26+14+12+2+1,  
26+14+12+5+1, 26+14+12+5+2+1, 26+14+12+6+1, 26+14+12+6+2+1,  
26+14+12+6+5+1, 26+14+12+6+5+2+1, 26+14+12+8+1, 26+14+12+8+2+1,  
26+14+12+8+5+1, 26+14+12+8+5+2+1, 26+14+12+9+1, 26+14+12+11+1, 26+18+1,  
26+18+12+1, 26+18+12+2+1, 26+18+12+5+1, 26+18+12+5+2+1, 26+18+12+6+1,  
26+18+12+6+2+1, 26+18+12+6+5+1, 26+18+12+6+5+2+1, 26+18+12+8+1,  
26+18+12+8+2+1, 26+18+12+8+5+1, 26+18+12+8+5+2+1, 26+18+12+9+1,  
26+18+12+11+1, 26+18+14+1, 26+18+14+12+1, 26+18+14+12+2+1,  
26+18+14+12+5+1, 26+18+14+12+5+2+1, 26+18+14+12+6+1, 26+18+14+12+6+1,  
26+18+14+12+6+2+1, 26+18+14+12+6+5+1, 26+18+14+12+6+5+2+1, 26+18+14+12+8+1,  
26+18+14+12+8+1, 26+18+14+12+8+2+1, 26+18+14+12+8+5+1,  
26+18+14+12+8+5+2+1, 26+18+14+12+9+1, 26+18+14+12+11+1, 26+19+1,  
26+19+2+1, 26+19+5+1, 26+19+5+2+1, 26+19+6+1, 26+19+6+2+1, 26+19+6+5+1,  
26+19+6+5+2+1, 26+19+8+1, 26+19+8+2+1, 26+19+8+5+1, 26+19+8+5+2+1,  
26+19+9+1, 26+19+11+1, 26+21+1, 26+21+2+1, 26+21+5+1, 26+21+5+2+1,  
26+21+6+1, 26+21+6+2+1, 26+21+6+5+1, 26+21+6+5+2+1, 26+21+8+1,  
26+21+8+2+1, 26+21+8+5+1, 26+21+8+5+2+1, 26+21+9+1, 26+21+11+1,  
26+21+12+1, 26+21+12+2+1, 26+21+12+5+1, 26+21+12+5+2+1, 26+21+12+6+1,  
26+21+12+6+2+1, 26+21+12+6+5+1, 26+21+12+6+5+2+1, 26+21+12+8+1,  
26+21+12+8+2+1, 26+21+12+8+5+1, 26+21+12+8+5+2+1, 26+21+12+9+1,

26+21+12+11+1,      26+21+14+1,      26+21+14+12+1,      26+21+14+12+2+1,  
 26+21+14+12+5+1,      26+21+14+12+5+2+1,      26+21+14+12+6+1,  
 26+21+14+12+6+2+1,      26+21+14+12+6+5+1,      26+21+14+12+6+5+2+1,  
 26+21+14+12+8+1,      26+21+14+12+8+2+1,      26+21+14+12+8+5+1,  
 26+21+14+12+8+5+2+1,      26+21+14+12+9+1,      26+21+14+12+11+1,      26+21+18+1,  
 26+21+18+12+1,      26+21+18+12+2+1,      26+21+18+12+5+1,      26+21+18+12+5+2+1,  
 26+21+18+12+6+1,      26+21+18+12+6+2+1,      26+21+18+12+6+5+1,  
 26+21+18+12+6+5+2+1,      26+21+18+12+8+1,      26+21+18+12+8+2+1,  
 26+21+18+12+8+5+1,      26+21+18+12+8+5+2+1,      26+21+18+12+9+1,  
 26+21+18+12+11+1,      26+21+18+14+1,      26+21+18+14+12+1,      26+21+18+14+12+2+1,  
 26+21+18+14+12+5+1,      26+21+18+14+12+5+2+1,      26+21+18+14+12+6+1,  
 26+21+18+14+12+6+2+1,      26+21+18+14+12+6+5+1,      26+21+18+14+12+6+5+2+1,  
 26+21+18+14+12+8+1,      26+21+18+14+12+8+2+1,      26+21+18+14+12+8+5+1,  
 26+21+18+14+12+8+5+2+1,      26+21+18+14+12+9+1,      26+21+18+14+12+11+1,  
 26+21+19+1,      26+21+19+2+1,      26+21+19+5+1,      26+21+19+5+2+1,      26+21+19+6+1,  
 26+21+19+6+2+1,      26+21+19+6+5+1,      26+21+19+6+5+2+1,      26+21+19+8+1,  
 26+21+19+8+2+1,      26+21+19+8+5+1,      26+21+19+8+5+2+1,      26+21+19+9+1,  
 26+21+19+11+1.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "26+21+11+1", например, относится к варианту осуществления 26), зависимому от варианта осуществления 21), зависимому от варианта осуществления 11), зависимому от варианта осуществления 1), т.е. вариант "26+21+11+1" соответствует соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), дополнительно ограниченным всеми структурными признаками вариантов осуществления 11), 21) и 26).

28) Второй аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (II)



Формула (II),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Ar^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $n$  и группа  $-L-R^6$  являются такими, как определено в варианте осуществления 1);

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2)-27), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом 28); где, в частности, следующие варианты осуществления таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

040901

28+2, 28+5+2, 28+5, 28+6+2, 28+6+5+2, 28+6+5, 28+6, 28+8+2, 28+8+5+2,  
28+8+5, 28+8, 28+12+2, 28+12+5+2, 28+12+5, 28+12+6+2, 28+12+6+5+2,  
28+12+6+5, 28+12+6, 28+12+8+2, 28+12+8+5+2, 28+12+8+5, 28+12+8, 28+12,  
28+14+12+2, 28+14+12+5+2, 28+14+12+5, 28+14+12+6+2, 28+14+12+6+5+2,  
28+14+12+6+5, 28+14+12+6, 28+14+12+8+2, 28+14+12+8+5+2, 28+14+12+8+5,  
28+14+12+8, 28+14+12, 28+14, 28+18+12+2, 28+18+12+5+2, 28+18+12+5,  
28+18+12+6+2, 28+18+12+6+5+2, 28+18+12+6+5, 28+18+12+6, 28+18+12+8+2,  
28+18+12+8+5+2, 28+18+12+8+5, 28+18+12+8, 28+18+12, 28+18+14+12+2,  
28+18+14+12+5+2, 28+18+14+12+5, 28+18+14+12+6+2, 28+18+14+12+6+5+2,  
28+18+14+12+6+5, 28+18+14+12+6, 28+18+14+12+8+2, 28+18+14+12+8+5+2,  
28+18+14+12+8+5, 28+18+14+12+8, 28+18+14+12, 28+18+14, 28+18, 28+21+2,  
28+21+5+2, 28+21+5, 28+21+6+2, 28+21+6+5+2, 28+21+6+5, 28+21+6,  
28+21+8+2, 28+21+8+5+2, 28+21+8+5, 28+21+8, 28+21+12+2, 28+21+12+5+2,  
28+21+12+5, 28+21+12+6+2, 28+21+12+6+5+2, 28+21+12+6+5, 28+21+12+6,  
28+21+12+8+2, 28+21+12+8+5+2, 28+21+12+8+5, 28+21+12+8, 28+21+12,  
28+21+14+12+2, 28+21+14+12+5+2, 28+21+14+12+5, 28+21+14+12+6+2,

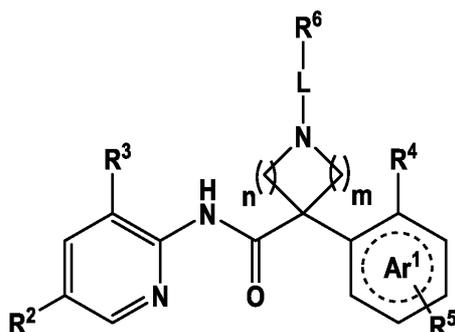
040901

28+21+14+12+6+5+2, 28+21+14+12+6+5, 28+21+14+12+6, 28+21+14+12+8+2,  
28+21+14+12+8+5+2, 28+21+14+12+8+5, 28+21+14+12+8, 28+21+14+12,  
28+21+14, 28+21+18+12+2, 28+21+18+12+5+2, 28+21+18+12+5,  
28+21+18+12+6+2, 28+21+18+12+6+5+2, 28+21+18+12+6+5, 28+21+18+12+6,  
28+21+18+12+8+2, 28+21+18+12+8+5+2, 28+21+18+12+8+5, 28+21+18+12+8,  
28+21+18+12, 28+21+18+14+12+2, 28+21+18+14+12+5+2, 28+21+18+14+12+5,  
28+21+18+14+12+6+2, 28+21+18+14+12+6+5+2, 28+21+18+14+12+6+5,  
28+21+18+14+12+6, 28+21+18+14+12+8+2, 28+21+18+14+12+8+5+2,  
28+21+18+14+12+8+5, 28+21+18+14+12+8, 28+21+18+14+12, 28+21+18+14,  
28+21+18, 28+21, 28+22+2, 28+22+5+2, 28+22+5, 28+22+6+2, 28+22+6+5+2,  
28+22+6+5, 28+22+6, 28+22+8+2, 28+22+8+5+2, 28+22+8+5, 28+22+8,  
28+22+12+2, 28+22+12+5+2, 28+22+12+5, 28+22+12+6+2, 28+22+12+6+5+2,  
28+22+12+6+5, 28+22+12+6, 28+22+12+8+2, 28+22+12+8+5+2, 28+22+12+8+5,  
28+22+12+8, 28+22+12, 28+22+14+12+2, 28+22+14+12+5+2, 28+22+14+12+5,  
28+22+14+12+6+2, 28+22+14+12+6+5+2, 28+22+14+12+6+5, 28+22+14+12+6,  
28+22+14+12+8+2, 28+22+14+12+8+5+2, 28+22+14+12+8+5, 28+22+14+12+8,  
28+22+14+12, 28+22+14, 28+22+18+12+2, 28+22+18+12+5+2, 28+22+18+12+5,  
28+22+18+12+6+2, 28+22+18+12+6+5+2, 28+22+18+12+6+5, 28+22+18+12+6,  
28+22+18+12+8+2, 28+22+18+12+8+5+2, 28+22+18+12+8+5, 28+22+18+12+8,  
28+22+18+12, 28+22+18+14+12+2, 28+22+18+14+12+5+2, 28+22+18+14+12+5,  
28+22+18+14+12+6+2, 28+22+18+14+12+6+5+2, 28+22+18+14+12+6+5,  
28+22+18+14+12+6, 28+22+18+14+12+8+2, 28+22+18+14+12+8+5+2,  
28+22+18+14+12+8+5, 28+22+18+14+12+8, 28+22+18+14+12, 28+22+18+14,  
28+22+18, 28+22+21+2, 28+22+21+5+2, 28+22+21+5, 28+22+21+6+2,  
28+22+21+6+5+2, 28+22+21+6+5, 28+22+21+6, 28+22+21+8+2, 28+22+21+8+5+2,  
28+22+21+8+5, 28+22+21+8, 28+22+21+12+2, 28+22+21+12+5+2, 28+22+21+12+5,  
28+22+21+12+6+2, 28+22+21+12+6+5+2, 28+22+21+12+6+5, 28+22+21+12+6,  
28+22+21+12+8+2, 28+22+21+12+8+5+2, 28+22+21+12+8+5, 28+22+21+12+8,  
28+22+21+12, 28+22+21+14+12+2, 28+22+21+14+12+5+2, 28+22+21+14+12+5,  
28+22+21+14+12+6+2, 28+22+21+14+12+6+5+2, 28+22+21+14+12+6+5,  
28+22+21+14+12+6, 28+22+21+14+12+8+2, 28+22+21+14+12+8+5+2,  
28+22+21+14+12+8+5, 28+22+21+14+12+8, 28+22+21+14+12, 28+22+21+14,  
28+22+21+18+12+2, 28+22+21+18+12+5+2, 28+22+21+18+12+5,  
28+22+21+18+12+6+2, 28+22+21+18+12+6+5+2, 28+22+21+18+12+6+5,

28+22+21+18+12+6, 28+22+21+18+12+8+2, 28+22+21+18+12+8+5+2,  
 28+22+21+18+12+8+5, 28+22+21+18+12+8, 28+22+21+18+12,  
 28+22+21+18+14+12+2, 28+22+21+18+14+12+5+2, 28+22+21+18+14+12+5,  
 28+22+21+18+14+12+6+2, 28+22+21+18+14+12+6+5+2,  
 28+22+21+18+14+12+6+5, 28+22+21+18+14+12+6, 28+22+21+18+14+12+8+2,  
 28+22+21+18+14+12+8+5+2, 28+22+21+18+14+12+8+5, 28+22+21+18+14+12+8,  
 28+22+21+18+14+12, 28+22+21+18+14, 28+22+21+18, 28+22+21, 28+22, 28+26+2,  
 28+26+5+2, 28+26+5, 28+26+6+2, 28+26+6+5+2, 28+26+6+5, 28+26+6,  
 28+26+8+2, 28+26+8+5+2, 28+26+8+5, 28+26+8, 28+26+12+2, 28+26+12+5+2,  
 28+26+12+5, 28+26+12+6+2, 28+26+12+6+5+2, 28+26+12+6+5, 28+26+12+6,  
 28+26+12+8+2, 28+26+12+8+5+2, 28+26+12+8+5, 28+26+12+8, 28+26+12,  
 28+26+14+12+2, 28+26+14+12+5+2, 28+26+14+12+5, 28+26+14+12+6+2,  
 28+26+14+12+6+5+2, 28+26+14+12+6+5, 28+26+14+12+6, 28+26+14+12+8+2,  
 28+26+14+12+8+5+2, 28+26+14+12+8+5, 28+26+14+12+8, 28+26+14+12,  
 28+26+14, 28+26+18+12+2, 28+26+18+12+5+2, 28+26+18+12+5,  
 28+26+18+12+6+2, 28+26+18+12+6+5+2, 28+26+18+12+6+5, 28+26+18+12+6,  
 28+26+18+12+8+2, 28+26+18+12+8+5+2, 28+26+18+12+8+5, 28+26+18+12+8,  
 28+26+18+12, 28+26+18+14+12+2, 28+26+18+14+12+5+2, 28+26+18+14+12+5,  
 28+26+18+14+12+6+2, 28+26+18+14+12+6+5+2, 28+26+18+14+12+6+5,  
 28+26+18+14+12+6, 28+26+18+14+12+8+2, 28+26+18+14+12+8+5+2,  
 28+26+18+14+12+8+5, 28+26+18+14+12+8, 28+26+18+14+12, 28+26+18+14,  
 28+26+18, 28+26+21+2, 28+26+21+5+2, 28+26+21+5, 28+26+21+6+2,  
 28+26+21+6+5+2, 28+26+21+6+5, 28+26+21+6, 28+26+21+8+2, 28+26+21+8+5+2,  
 28+26+21+8+5, 28+26+21+8, 28+26+21+12+2, 28+26+21+12+5+2, 28+26+21+12+5,  
 28+26+21+12+6+2, 28+26+21+12+6+5+2, 28+26+21+12+6+5, 28+26+21+12+6,  
 28+26+21+12+8+2, 28+26+21+12+8+5+2, 28+26+21+12+8+5, 28+26+21+12+8,  
 28+26+21+12, 28+26+21+14+12+2, 28+26+21+14+12+5+2, 28+26+21+14+12+5,  
 28+26+21+14+12+6+2, 28+26+21+14+12+6+5+2, 28+26+21+14+12+6+5,  
 28+26+21+14+12+6, 28+26+21+14+12+8+2, 28+26+21+14+12+8+5+2,  
 28+26+21+14+12+8+5, 28+26+21+14+12+8, 28+26+21+14+12, 28+26+21+14,  
 28+26+21+18+12+2, 28+26+21+18+12+5+2, 28+26+21+18+12+5,  
 28+26+21+18+12+6+2, 28+26+21+18+12+6+5+2, 28+26+21+18+12+6+5,  
 28+26+21+18+12+6, 28+26+21+18+12+8+2, 28+26+21+18+12+8+5+2,  
 28+26+21+18+12+8+5, 28+26+21+18+12+8, 28+26+21+18+12,  
 28+26+21+18+14+12+2, 28+26+21+18+14+12+5+2, 28+26+21+18+14+12+5,  
 28+26+21+18+14+12+6+2, 28+26+21+18+14+12+6+5+2,  
 28+26+21+18+14+12+6+5, 28+26+21+18+14+12+6, 28+26+21+18+14+12+8+2,  
 28+26+21+18+14+12+8+5+2, 28+26+21+18+14+12+8+5, 28+26+21+18+14+12+8,  
 28+26+21+18+14+12, 28+26+21+18+14, 28+26+21+18, 28+26+21, 28+26.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает на ограничения, изложенные выше.

29) Третий аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (III)



Формула (III),

где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Ar^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $n$  и группа  $-L-R^6$  являются такими, как определено в варианте осуществления 1);

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2)-27), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формула (III) в соответствии с вариантом 29); где, в частности, следующие варианты осуществления таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

29+8, 29+11, 29+12+8, 29+12+11, 29+12, 29+15+8, 29+15+11, 29+15+12+8,  
 29+15+12+11, 29+15+12, 29+15, 29+18+8, 29+18+11, 29+18+12+8, 29+18+12+11,  
 29+18+12, 29+18+15+8, 29+18+15+11, 29+18+15+12+8, 29+18+15+12+11,  
 29+18+15+12, 29+18+15, 29+18, 29+21+8, 29+21+11, 29+21+12+8, 29+21+12+11,  
 29+21+12, 29+21+15+8, 29+21+15+11, 29+21+15+12+8, 29+21+15+12+11,  
 29+21+15+12, 29+21+15, 29+21+18+8, 29+21+18+11, 29+21+18+12+8,  
 29+21+18+12+11, 29+21+18+12, 29+21+18+15+8, 29+21+18+15+11,  
 29+21+18+15+12+8, 29+21+18+15+12+11, 29+21+18+15+12, 29+21+18+15,  
 29+21+18, 29+21, 29+26+8, 29+26+11, 29+26+12+8, 29+26+12+11, 29+26+12,  
 29+26+15+8, 29+26+15+11, 29+26+15+12+8, 29+26+15+12+11, 29+26+15+12,  
 29+26+15, 29+26+18+8, 29+26+18+11, 29+26+18+12+8, 29+26+18+12+11,  
 29+26+18+12, 29+26+18+15+8, 29+26+18+15+11, 29+26+18+15+12+8,  
 29+26+18+15+12+11, 29+26+18+15+12, 29+26+18+15, 29+26+18, 29+26+21+8,  
 29+26+21+11, 29+26+21+12+8, 29+26+21+12+11, 29+26+21+12, 29+26+21+15+8,  
 29+26+21+15+11, 29+26+21+15+12+8, 29+26+21+15+12+11, 29+26+21+15+12,  
 29+26+21+15, 29+26+21+18+8, 29+26+21+18+11, 29+26+21+18+12+8,  
 29+26+21+18+12+11, 29+26+21+18+12, 29+26+21+18+15+8, 29+26+21+18+15+11,  
 29+26+21+18+15+12+8, 29+26+21+18+15+12+11, 29+26+21+18+15+12,  
 29+26+21+18+15, 29+26+21+18, 29+26+21, 29+26.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает на ограничения, изложенные выше.

30) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом 29), где

$R^2$  означает галоген (в особенности хлор), метил, этил, метокси или этокси;

$R^3$  означает  $C_{1-3}$ алкокси (в особенности метокси) или  $C_{1-3}$ фторалкокси (в особенности дифторметокси);

$Ar^1$  представляет собой фенил, или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (в особенности пиридинил); (а именно  $Ar^1$  представляет собой фенил), где указанная группа  $Ar^1$  замещена посредством  $R^4$  и  $R^5$ , где

$R^4$  означает  $n$ -пропил, изопропил, или  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно содержащий кольцевой атом кислорода (в особенности циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил); (где следует понимать, что указанный заместитель  $R^4$  присоединен в орто-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы) (где  $R^4$  означает, в частности, изопропил) и

$R^5$  представляет собой водород или фтор (где  $R^5$  означает, в частности, водород);

$m$  и  $n$  независимо представляют собой целое число 1 или 2 (в особенности оба  $m$  и  $n$  представляют собой целое число 1); и группа  $-L-R^6$  представляет собой водород;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидроксигруппу;  $-O$ -бензил;  $-O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-4}$ фторалкил; или  $-NR^{N11}R^{N12}$ ; где независимо  $R^{N11}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N12}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил или  $-O-R^{O11}$ , где  $R^{O11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил; и

$-L^1$  - независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен- или  $-CO-O-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-;

$-L^2$ -гидроксигруппа; где  $-L^2$  - представляет собой

$-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1-6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксигруппой,  $C_{1-4}$ фторалкилом или  $-NR^{N21}R^{N22}$ , где независимо  $R^{N21}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N22}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-, где в вышеуказанных группах указанный  $C_{2-6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксигруппой,  $C_{1-4}$ фторалкилом или  $-NR^{N23}R^{N24}$ , где независимо  $R^{N23}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N24}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-;

$-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил (в особенности водород);  $R^{N6}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CO-C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ фторалкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил (в особенности водород); и

$-L^7$  - независимо представляет собой

$-CO$ - или  $-SO_2$ -;

$-L^9-NET^1$ , где  $NET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил; тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил),

где указанный  $NET^1$  независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ алкила (в особенности метила), галогена, циано, гидроксигруппы, гидроксиметила и  $-Co-2$ -алкилен- $Su^{O91}-COOR^{O91}$ , где  $R^{O91}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил, и где  $Su^{O91}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкиленовую группу; или  $-C_{0-2}$ алкилен- $COOR^{O92}$ , где  $R^{O92}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил; и

$-L^9$  - независимо представляет собой

$-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-; или

$-L^{10}-C_{4-6}$ гетероцикл, где  $C_{4-6}$ гетероцикл независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{4-6}$ гетероцикл независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и/или

двух метильных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода (таким образом образуя вместе с азотом  $-C(CH_3)_2-N$ - группу, или с кислородом  $-C(CH_3)_2-O$ - группу); и/или

двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы (таким образом образуя группу  $-SO_2$ -); и/или

$C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{2-4}$ алкила,  $C_{2-3}$ фторалкила или  $-CO-C_{1-4}$ алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и

$-L^{10}$  - независимо представляет собой

$-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-.

31) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом 29) или 30), где  $R^2$  означает галоген (в особенности хлор), метил или метокси.

32) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с любым из вариантов осуществления 29)-31), где  $R^4$  означает изопропил.

33) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с любым из вариантов осуществления 29)-32), где группа  $-L-R^6$  представляет собой водород;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидроксигруппу;  $-O$ -бензил; или  $-O-C_{1-6}$ алкил; и

$-L^1$  - независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или

-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;

-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен- или -CO-O-C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкилен-C<sub>0-4</sub>алкилен-;

-L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил (в особенности водород); R<sup>N6</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CO-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>фторалкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил (в особенности водород); и

-L<sup>7</sup> - независимо представляет собой -CO- или -SO<sub>2</sub>-; или

-L<sup>10</sup>-C<sub>4-6</sub>гетероциклил, где C<sub>4-6</sub>гетероциклил независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>4-6</sub>гетероциклил независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный кольцевой кислород, карбаматную группу, или в случае, если рядом расположен дополнительный второй кольцевой азот, мочевиновую группу); и

-L<sup>10</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-.

34) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом 1), которые выбраны из следующих соединений:

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-

изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-

изопропилфенил)пирролидин-3-карбоксамид;

1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксипропил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-циано-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-

ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-

3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-

гидроксициклопропил)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-аминопропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропановая кислота;

1-(2-цианоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)бутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметилбутановая кислота;

5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота;

5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;

1-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонамидо)этил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3-(2-гидроксиацетамидо)пропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(цианометил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(4-цианобутаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-ацетил-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-сульфамоилпропаноил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(N-метилсульфамоил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((метилсульфонил)глицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метил-N-сульфамоилглицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксиизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид];

1-(2-(1H-тетразол-1-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-

(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид];

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид];

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид];

1-(L-аланил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(2-гидроксипропил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((S)-(2-гидроксипропил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксопропановая кислота;

3-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота;

4-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота;

(S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклобутан-1-карбоновая кислота;

(R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-метил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметил-4-оксобутановая кислота;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)бут-3-еновая кислота;

(1S,2R)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

(1R,2S)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-5-оксопентановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-дифтор-4-оксобутановая кислота;

(S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксобутановая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(сульфоамилглицил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(N-ацетил-N-гидроксиглицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)уксусная кислота;

2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)уксусная кислота;

3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота;

3-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота;

3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2,2-диметилпропановая кислота;

2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)циклопропил)уксусная кислота;

4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)бутановая кислота;

(E)-3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)акриловая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((3-(гидроксиамино)-3-оксопропил)сульфонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота;

2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота;

(R)-2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)пропановая кислота;

1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)циклопропан-1-карбоновая кислота;

3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота;

1-(((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)глицин;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метилсульфамоил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(N-циклопропилсульфамоил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(сульфамоиламино)этил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-3-метилбутановая кислота;

N1-((1H-имидазол-4-ил)метил)-N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-карбоксамид;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилпропановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилбутановая кислота;

N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-дикарбоксамид;

N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-N1-(2-гидроксиэтил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-дикарбоксамид;

6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)никотиновая кислота;

6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиколиновая кислота;

2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота;

6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновая кислота;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота;

1-(5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-фторпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-гидроксиоксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид];

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-гидрокси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-3-карбоксамид];

3-(2-циклопентилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(2-циклогексилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(3-(2-циклобутилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-(2-циклопентилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-(2-циклогексилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-пропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропил-5-метилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота; и

N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-пропилглицин.

35) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте осуществления 33), дополнительные соединения формулы (I) в соответствии с вариантом 1) выбирают из следующих соединений:

метил N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксиэтил)глицинат;

N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксиэтил)глицин;

метил (2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)глицинат;

(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)глицин;

N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-этилглицин;

3-(2-изопропилфенил)-N-(6-метил-2-пропоксипиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N1-циклопропил-N3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиразин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид; и

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиразин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

36) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 33) и 34), дополнительные соединения формулы (I) в соответствии с вариантом 1) выбирают из следующих соединений:

N-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(3,5-диметоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

метил 4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат;

4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота;

4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота;

метил 4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат;

4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;  
 4-(3-((5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;  
 4-(3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;  
 1-(2-(3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклобутан-1-карбоновая кислота;  
 бензил 3-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропаноат;  
 3-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота;  
 N-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(3,5-диметоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-циклопентилфенил)-1-  
 сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-  
 1-сульфоамидазетидин-3-карбоксамид;  
 N<sup>3</sup>-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N<sup>1</sup>-циклопропил-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;  
 N<sup>3</sup>-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N<sup>1</sup>-циклопропил-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;  
 2-метокси-2-оксоэтил 3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-  
 ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат;  
 2-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота;  
 1-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-  
 изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)циклопропан-1-карбоновая кислота;  
 и  
 N-(3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-  
 оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Соединения формул (I), (II) и (III) в соответствии с вариантами осуществления 1)-36) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в особенности перорального, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy,

21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" (опубликовано Lippincott Williams & Wilkins)) путем введения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введению субъекту фармацевтически активного количества соединения формул (I), (II) или (III) в соответствии с вариантами осуществления 1)-36).

Во избежание неверного толкования следует отметить, если соединения описываются как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, включающего введение субъекту (млекопитающему, в особенности человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

Соединения формул (I), (II) и (III) в соответствии с вариантами осуществления 1)-36) являются пригодным для предотвращения и/или лечения фиброза (и заболеваний или расстройств, связанных с фиброзом), или других расстройств, опосредованных передачей сигналов с участием рецепторов LPA<sub>1</sub>.

Термин "фиброз" относится к состояниям, которые связаны с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным рекрутингом фибробластов в органе; включая фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, скелетно-мышечная ткань и желудочно-кишечный тракт.

Термин фиброз в частности, может быть определен как включающий все формы фиброза легких, включая заболевания легких, связанные с фиброзом, включая идиопатический фиброз легких; фиброз легких, вторичный к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия, волчанка; криптогенный фиброзирующий альвеолит; фиброз легких, вторичный к саркоидозу; ятрогенный фиброз легких, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз; силикоз; индуцированный асбестом фиброз легких; и фиброз плевры;

фиброз почек; включая фиброз почек, связанный с ХБП, хронической почечной недостаточностью, тубулоинтерстициальным нефритом и/или хроническими нефропатиями, такими как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, диабетом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, гипертонзией, почечным аллотрансплантатом, и синдром Альпорта;

фиброз желудочно-кишечного тракта, включая фиброз желудочно-кишечного тракта, вторичный к склеродермии, и вызванный радиоактивным облучением фиброз желудочно-кишечного тракта;

все формы фиброза печени, включая цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (например, хроническая ВГС инфекция), и аутоиммунный гепатит;

фиброз головы и шеи, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз головы и шеи;

рубцевание роговицы, включая последствия LASIK (лазерный специализированный кератомилез), трансплантации роговицы и трабекулэктомии;

гипертрофическое рубцевание и келоиды, включая вызванное ожогом гипертрофическое рубцевание или гипертрофическое рубцевание после оперативных вмешательств, и келоиды;

и другие фиброзирующие заболевания, например, эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, фиброз миокарда, периваскулярный фиброз; а также образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз носового прохода, и фиброз, опосредованный фибробластами.

Термин "предотвращение/профилактика фиброза" включает предотвращение фиброза у субъекта, который был подвергнут одному или нескольким окружающим условиям, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани, в особенности риск фиброза легкого, печени или почки; или у субъекта, который имеет генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани; а также предотвращение или минимизацию рубцевания после травмы, включая оперативное вмешательство.

Другие нарушения, опосредованные передачей сигналов с участием рецепторов LPA<sub>1</sub>, в частности, включают дерматологические нарушения, боль, злокачественные и доброкачественные пролиферативные заболевания, респираторные заболевания, нарушения со стороны нервной системы, сердечнососудистые заболевания, и воспалительные заболевания, ожирение, а также резистентность к инсулину.

Термин "дерматологическое нарушение" относится к заболеванию кожи. Такие дерматологические нарушения включают пролиферативные или воспалительные заболевания кожи, такие как системный

склероз, атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагеноз, псориаз, склеродермия, псориагические поражения, дерматит, контактный дерматит, экзема, уртикария, розацеа, заживление ран, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоиды, болезнь Кавасаки, синдром Шегрена-Ларссона; в особенности системный склероз.

Термин "боль" относится к острой боли, хронической боли и невропатической боли. Отдельно взятым примером является фибромиалгия, в особенности фибромиалгия, которая является следствием образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных мышцах, и онкологическая боль.

Термин "злокачественное и доброкачественное пролиферативное заболевание" в особенности относится к злокачественному новообразованию, и контролю пролиферации опухолевых клеток, инвазии и/или метастазирования карцином.

Термин "злокачественное новообразование" относится ко всем типам злокачественных новообразований, таким как карциномы; аденокарциномы; лейкозы; саркомы; лимфомы; миеломы; метастатические типы злокачественных новообразований; опухоли головного мозга; нейробластомы; злокачественные новообразования поджелудочной железы; злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта; злокачественные новообразования легкого; злокачественные новообразования молочной железы; злокачественные новообразования предстательной железы; злокачественные новообразования эндометрия; злокачественные новообразования кожи; злокачественные новообразования мочевого пузыря; злокачественные новообразования головы и шеи; нейроэндокринные опухоли; злокачественные новообразования яичника; злокачественные новообразования шейки матки; опухоли ротовой полости; опухоли носоглотки; торакальные злокачественные новообразования; и опухоли, индуцированные вирусом. В особенности термин относится к мезотелиоме плевры, мезотелиоме брюшины и метастазам в кости, а также опухолям головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиому; нейробластому; раку поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта, включая карциному ободочной кишки, колоректальную аденому, колоректальную аденокарциному, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; саркоме Капоши; лейкозам, включая острый миелобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомам, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа, и первичную внутриглазную В-клеточную лимфому; раку легких, включая немелкоклеточный рак легких; раку молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; рабдомиосаркоме; раку предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; плоскоклеточному раку пищевода; плоскоклеточной карциноме (полости рта); раку эндометрия; карциноме щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатическим типам злокачественных новообразований; легочным метастазам; раку кожи, включая меланому и метастатическую меланому; раку мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; множественным миеломам; остеосаркоме; раку головы и шеи; и карциномам почки, включая почечно-клеточную карциному, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному; а также нейроэндокринным опухолям; раку яичников; раку шейки матки; опухолям ротовой полости; опухолям носоглотки; торакальному раку; хориокарциноме; саркоме Юинга; и опухолям, индуцированным вирусом.

Термин "респираторное заболевание" относится к заболеваниям, поражающим органы, которые вовлечены в процесс дыхания, такие как нос, глотка, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, соответствующие мышцы (например, диафрагма и межреберные мышцы) и нервы. Респираторные заболевания включают интерстициальную пневмонию, астму, относящуюся к любому нарушению легких, характеризующемуся вариациями газового потока в легких, которые связаны с сужением дыхательных путей, вызванным любой причиной (внутренней, внешней или обеими; аллергической или неаллергической), включая респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспирин-чувствительную астму, астму физического напряжения, изокапническую гипервентиляцию, астму, начавшуюся в детстве, астму, начавшуюся во взрослом возрасте, кашлевую астму, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму; ринит, включая сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит; хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), включая хронический бронхит или эмфизему; воспаление дыхательных путей, саркоидоз, кистозный фиброз, гипоксию, и острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включая вызванные бактериальной пневмонией, травмой, вирусной пневмонией, применением ИВЛ, нелегочным сепсисом и аспирацией).

Термин "нарушение со стороны нервной системы" относятся к состояниям, которые изменяют структуру или функционирование головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, рассеянный склероз, нейропатии, болезнь Паркинсона, нарушения со стороны нервной системы в результате тупой или

хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или ствола головного мозга, и травму головы), мигрень, а также неврологические аспекты нарушений, таких как дегенеративное заболевание позвоночника и ишиас.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание", как используется в настоящей заявке, относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды, или и то и другое, включая но не ограничиваясь этим, аритмию (предсердную или желудочковую или и ту и другую); атеросклероз и его последствия; ишемию головного мозга, удар, стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов, включая аневризму аорты; ретинальную ишемию; реперфузионное повреждение вследствие ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; рестеноз; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертензию, порок клапана сердца, сердечную недостаточность, ненормальное артериальное давление; шок; вазоконстрикцию (включая связанную с мигренью); сосудистые нарушения, тромбоз, недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

Термин "воспалительное заболевание" включает псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, воспалительное заболевание мышц, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, отторжение трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакцию "трансплантат против хозяина", смешанное заболевание соединительной ткани, красную волчанку, диабет I типа, дерматомиозит, флебит, синдром Шегрена, гранулематоз с ангиопатией (GPA, гранулематоз Вегенера), тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению гравис, аутоиммунную гемолитическую анемию, хронический рецидивирующий гепатит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, синусит и воспаление, опосредованное нейтрофилами.

Другие нарушения, при которых играет роль рецептор LPA<sub>1</sub>, в частности включают расстройства предстательной железы и мочевого пузыря, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, заболевания, связанные с эозинофильными и/или базофильными и/или дендритными клетками, и/или рекрутингом нейтрофилов и/или моноцитов и/или Т-клеток, кардиомиопатию, ремоделирование миокарда, ремоделирование сосудов, нарушения сосудистой проницаемости, заболевания почек, папиллярный некроз почки, почечную недостаточность, опухолевый рост, заболевания обмена веществ, зуд, глазные болезни, макулярную дегенерацию, эндокринные нарушения, гипертиреозидоз, остеопороз, связанные с диабетом заболевания (нефропатия, ретинопатия).

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формул (I), (II) и (III) для применения для лечения заболеваний и нарушений, упомянутых в настоящей заявке (в особенности для лечения фиброза), где соединение формул (I), (II) и (III) предназначено для применения в комбинации (либо в одной фармацевтической композиции, либо в виде отдельного лечения) с одним или несколькими антифибротическими средствами. Примеры таких антифибротических средств включают кортикостероиды, иммуносупрессанты, В-клеточные антагонисты и утероглобин.

Получение соединений формул (I), (II) и (III).

Соединения формул (I), (II) и (III) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок проведения нижеследующих реакционных схем и/или стадий конкретной реакции можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и L являются такими, как определено для формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящей заявке, четко определены, или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях родовые группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и L могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (PG). Применение защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Для целей настоящего обсуждения будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного per se.

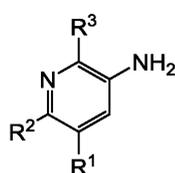
Соединения формул (I), (II) и (III) можно производить с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реаген-

тов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области с помощью рутинных методик оптимизации.

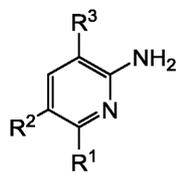
Соединения формул (I), (II) и (III) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Описаны лишь некоторые из возможных путей синтеза, приводящих к соединениям формул (I), (II) и (III).

Соединения формулы (I) получают по реакции соединения структуры 1a или структуры 1b с соединением структуры 2 в растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, ДХМ, EtOAc и т.д., в присутствии одного или нескольких карбоксилат-активирующих агентов, таких как  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{POCl}_3$ , EDC, HOBT, HBTU, TBTU, DCC, CDI, T3P и т.д., и в присутствии или отсутствие основания, такого как TEA, DIPEA, NaH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и т.д. (Montalbetti CA., Falque V. *Tetrahedron* 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. *Chem. Soc. Rev.* 2009 (389) 606-31). Остаток  $\text{R}^4$  может присутствовать на стадии сочетания или может быть введен на более поздней стадии путем замены Br на алкильную группу в условия реакции Негishi или путем выполнения последовательности реакция Сузуки/гидрирование, что известно специалисту в данной области техники. (Matsushita LH., Negishi E. *J. Org. Chem.* 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F. и др. *J. Org. Chem.* 2002 (67) 4968-4971).

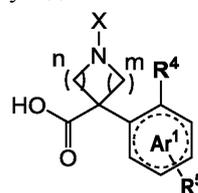
В случае получения соединений формулы I, можно проводить реакции сочетания структуры 1a и структуры 1b со структурой 2 с уже присутствующей боковой цепью  $\text{L-R}^6=\text{X}$ , или со структурой 2, где N несет защитную группу  $=\text{X}$ . Затем, после снятия защиты, вводят функциональную группу  $\text{R}^6$  путем образования аминного, амидного, сульфонамидного, карбаматного, мочевиного или сульфамидного линкера (L), например, с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.



Структура 1a

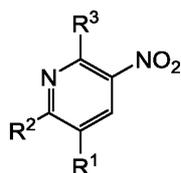


Структура 1b

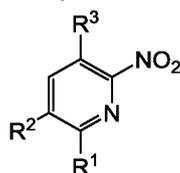


Структура 2

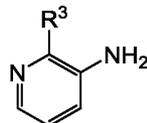
Соединения структуры 1a и структуры 1b могут быть коммерчески доступными или могут быть получены путем восстановления соединения структуры 3a или структуры 3b в растворителе, таком как ТГФ, MeOH, EtOH, iPrOH и т.д., в присутствии  $\text{H}_2/\text{Pd/C}$  или  $\text{H}_2/\text{Pt+V/C}$  или Fe и т.д. (Dolle V. и др. *Tetrahedron* 1997 (53) 12505-12524; Möbus K. и др. *Top. Catal.* 2010 (53), 1126-1131; WO 2012/055995). Если  $\text{R}^1=\text{H}$  и  $\text{R}^2=\text{Cl}$  или Br, структуру 1a и структуру 1b также можно получить путем хлорирования или бромирования соединения структуры 3c и структуры 3d N-хлорсукцинимидом или N-бромсукцинимидом с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.



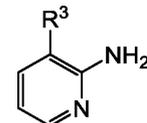
Структура 3a



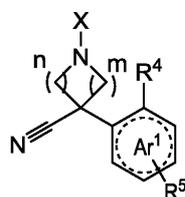
Структура 3b



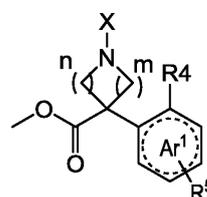
Структура 3c



Структура 3d

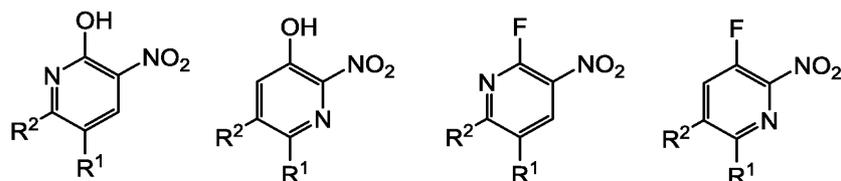


Структура 4



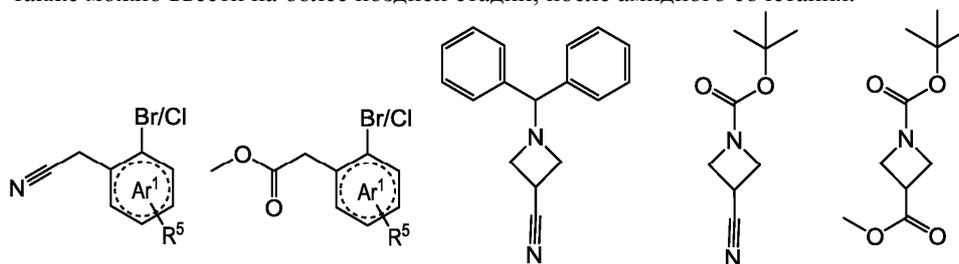
Структура 5

Соединения структуры 2 можно получить по реакции соединения структуры 4 с 25% раствором NaOH или концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ , или концентрированной HCl при повышенной температуре в растворителе, таком как вода, EtOH и т.д. (US 20120232026; WO 2005/049605; US 20080319188). Соединения структуры 2 также можно получить путем гидролиза соединения структуры 5 водным раствором NaOH или LiOH и т.д. в растворителе, таком как вода, MeOH, EtOH, ТГФ и т.д.



Структура 6а Структура 6b Структура 7а Структура 7b

Соединения структуры 3а, структуры 3b, структуры 3с и структуры 3d могут быть коммерчески доступными могут быть получены по реакции структуры 6а или структуры 6b (где R<sup>1</sup> представляет собой H или F, и R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1-2</sub>алкил, OMe или OEt) с хлордифторацетатом натрия или 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислотой при 60°C или более высокой температуре в растворителе, таком как ДМФА, MeCN и т.д., и в присутствии Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.д. (Thomson C.S. и др. J.Fluorine.Chem. 2014 (168) 34-39; Sperry J. В. и др. Org.ProcessRes.Dev. 2011 (15) 721-725; WO 2012/055995). Соединения структуры 3а, структуры 3b, структуры 3с и структуры 3d также можно получить по реакции соединений структуры 7а или структуры 7b с алкоholesом, таким как NaOMe, NaOiPr, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФА и т.д. (WO 2010/023181). В случае структуры 3с и структуры 3d нитрогруппу восстанавливают на следующей стадии, используя, например, H<sub>2</sub> и Pd/C. Остаток R<sup>3</sup> также можно ввести на более поздней стадии, после амидного сочетания.



Структура 8 Структура 9 Структура 10 Структура 11 Структура 12

Соединения структуры 4 и структуры 5 могут быть коммерчески доступными могут быть получены (для n и/или m>1) по реакции 2-(2-галогенарил)ацетонитрила (структура 8) или метил 2-(2-галогенарил)ацетата (структура 9), соответственно, с N-бензил-N,N-бис(2-хлорэтил)амином или N-вос-N,N-бис(2-хлорэтил)амином при 60°C или более высокой температуре в растворителе, таком как ТГФ, и в присутствии основания, такого как NaOH, NaNH и т.д. Соединения структуры 4 и структуры 5 также можно получить по реакции 2-(2-бромфенил)ацетонитрила с параформальдегидом в растворителе, таком как ДМФА, в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, с последующим ТФУ-катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением с коммерчески доступным N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламином в ДХМ (лит.: JP 2008110971). Для n=m=1, соединения структуры 4 можно синтезировать по реакции соединения структуры 10, 11 или 12 с 1,2-дигалогенарилем, таким как 1-бром-2-фторбензол, в растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как KHMDS (WO 2012/017359). Альтернативно бром-заместитель можно заменить на R<sup>4</sup> = алкил на следующей стадии в условия реакции Негиши или путем выполнения последовательности реакция Сузуки - гидрирование, что известно специалисту в данной области техники.

В зависимости от природы функциональных групп, присутствующих в остатке R<sup>6</sup> в формулах (I), (II) и (III), эти функциональные группы могут требовать временной защиты. Подходящие защитные группы известны специалисту в данной области техники и включают, например, бензильную, ацетильную или триалкилсилильную группа для защиты спирта, кетальную группу для защиты диола, сложноэфирную группу для защиты кислоты и т.д. Эти защитные группы можно использовать в соответствии с стандартной методикой.

В случаях когда соединения формул (I), (II) или (III) получают в виде смеси стереоизомеров, таких как, в особенности энантиомеры, стереоизомеры могут быть разделены с использованием методов, известных специалисту в данной области, например, путем образования и разделения диастереомерных солей, или с помощью ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, например, на колонке Daicel ChiralPak AD-H (5 мкм), колонке Daicel ChiralCel OD-H (5 мкм), колонке Daicel ChiralCel OD (10 мкм), колонке Daicel ChiralPak IA или IB, или IC, или ID, или IE (5 мкм), колонке Daicel ChiralPak AS-H (5 мкм) или колонке (R,R)-Whelk-01 (5 мкм). Типичные условия хиральной ВЭЖХ представляют собой изократическую смесь элюента А (EtOH, в присутствии или в отсутствие основания, такого как ТЕА и/или диэтиламин, или кислоты, такой как ТФУ), и элюента В (гептан). В условиях сверхкритической жидкостной хроматографии (СКЖХ), элюент А представляет собой CO<sub>2</sub> и элюент В представляет собой изопропанол.

#### Экспериментальный раздел

Следующие ниже примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его объем.

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage), с помощью преп. ТСХ (ТСХ-пластины от Merck, силикагель 60 F<sub>254</sub>), или с помощью препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовали с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц или 500 МГц Bruker; химические сдвиги приведены в м.д. относительно используемого растворителя; мультиплетности: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квинтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы взаимодействия приведены в Гц), и/или с помощью ЖХМС (время удержания t<sub>R</sub> приведено в мин; молекулярная масса, полученная из масс-спектра, приведена в г/моль), используя перечисленные ниже условия.

ЖХМС с кислой средой.

ЖХМС-1. Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ИДСР: Acquity UPLC ELSD. Колонки: Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм от Waters, термостатированная в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: А: H<sub>2</sub>O + 0.05% муравьиной кислоты; В: AcCN + 0.045% МК. Метод: Градиент: 2% В 98% В за 2.0 мин. Поток: 1.0 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ИДСР.

ЖХМС-2. Aligent 1100 серии с масс-спектрометрическим детектированием (МС: Finnigan, одно-квадрупольный). Колонка: Zorbax RRHD SB-Aq (1.8 мкм, 3.0×50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 5 мин (поток: 4.5 мл/мин)

Препаративная ВЭЖХ с кислой средой.

Преп-ВЭЖХ-1: Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% муравьиной кислоты [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Преп-ВЭЖХ-2: Колонка: Waters Zorbax SB-Aq (5 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% муравьиной кислоты [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Препаративная ВЭЖХ с основной средой.

Преп-ВЭЖХ-3. Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% NH<sub>4</sub>OH [элюент В]. Градиент: 90% В → 5% В за 6.5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Рацематы можно разделить на их энантиомеры, например, с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ChiralPaK AS-H 30×250 мм, 5 мкм, 20% iPrOH в сверхкритическом CO<sub>2</sub>).

Сокращения (в контексте настоящего изобретения):

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный

BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
Boc-D-Glu-OtBu	сложный 1- <i>tert</i> -бутиловый эфир Boc-L-глутаминовой кислоты
Bn	бензил
BSA	бычий сывороточный альбумин
Bu	бутил, такой как в <i>tert</i> -Bu (= третичный бутил)
CDI	карбонилдиимидазол
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезия
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодимид
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига, этилдиизопропиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMФА	диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид
экв.	эквивалент(-ы)
Et	этил (например, в OEt: этокси)
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
прим.	пример(-ы)
ч	час(-ы)
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний 3-оксида
HBTU	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
HCl	хлористоводородная кислота (соляная кислота)
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
iPr	изопропил

KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
лит.	литература
LPA	лизофосфатидная кислота
LPAR <sub>1</sub>	рецептор 1 лизофосфатидной кислоты
Me	метил (например, в OMe: метокси)
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NaBH <sub>4</sub>	борогидрид натрия
NaH	гидрид натрия
NaOtBu	<i>трет</i> -бутоксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NMM	N-метилморфолин
POCl <sub>3</sub>	фосфорилхлорид
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OH) <sub>2</sub> /C	гидроксид палладия на угле
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетата палладия
преп.	препаративная
к.т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
TBTU	тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-тетраметилуруния
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
t <sub>R</sub>	время удержания

Получение промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1.А: 2-метокси-6-метилпиридин-3-амин.

Стадия 1. В перемешиваемую суспензию NaH (60% дисперсия в масле, 256 мг, 6.39 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C по каплям добавляют метанол (256 мкл, 6.39 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивают в течение 0.5 ч. К этому раствору по каплям добавляют раствор 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина (1.0 г, 6.09 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). После завершения добавления раствор перемешивают при 0°C в течение 0.5 ч, после чего дают нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч, гасят водой (30 мл) и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (30 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. 2-Метокси-6-метил-3-нитропиридин после очистки с помощью преп-ВЭЖХ (преп-ВЭЖХ-3) получают в виде желтого масла (539 мг, выход 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D<sub>6</sub>) δ: 8.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Стадия 2. К дегазированному раствору 2-метокси-6-метил-3-нитропиридина (539 мг, 3.21 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют Pd(OH)<sub>2</sub>/C (255 мг) с последующим добавлением формиата аммония. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 20 ч и затем фильтруют через фильтр Ватмана и упаривают. Остаток растворяют в EtOAc (30 мл) и органический раствор промывают насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) с последующей промывкой солевым раствором (15 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением 2-метокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.А в виде желтого

масла (199 мг, выход 45%). ЖХМС-2:  $t_R=0.38$  мин,  $[M+1]^+$  139.13;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 6.78 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 6.54 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1.V: 2-изопропокси-6-метилпиридин-3-амин.

2-Изопропокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.V синтезируют, используя методику, описанную для I-1.A, исходя из коммерчески доступного 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина и изопропанола.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 6.77 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 6.49 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (d,  $J=6.2$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 1.C: 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин.

Стадия 1. Суспензию 6-метил-3-нитропиридин-2-ола (10 г, 61.6 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (21.89 г, 15.4 ммоль) в MeCN (250 мл) нагревают до  $60^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (8.8 мл, 80 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают еще в течение часа и затем гасят 3 М раствором NaOH (250 мл) и ацетонитрил удаляют в вакууме. Оставшуюся водную часть экстрагируют с помощью EtOAc ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (50 мл) с последующей промывкой солевым раствором (100 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Желтое масло очищают с помощью колоночной хроматографии (Biotage, гептан:EtOAc от 1:0 до 1:1) с получением 2-(дифторметокси)-6-метил-3-нитропиридина в виде желтого масла, которое кристаллизуется при стоянии (10.9 г, выход 85 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 8.51 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.82 (t,  $J=71.3$  Гц, 1H), 7.39 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 3.37 (s), 2.55 (s, 3H).

Стадия 2. К 2-(дифторметокси)-6-метил-3-нитропиридину (4.65 г, 22.8 ммоль) в дегазированном метаноле (100 мл) добавляют 10% палладий на угле с 50% влажн. (350 мг), и реакционную смесь гидрируют при атмосферном давлении в течение 18 ч. Смесь фильтруют через набивку целита. Набивку промывают с помощью ТГФ ( $3 \times 10$  мл) и органический раствор концентрируют в вакууме с получением 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизуется при стоянии (4.1 г, выход 92%). ЖХМС-2:  $t_R=0.75$  мин, нет массы;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (t,  $J=73.5$  Гц, 1H), 6.96 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 6.77 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 2.36 (s, 3H).

Промежуточное соединение 2: 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору коммерчески доступного 1-бром-2-фторбензола (5 г, 28.6 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляют 1-бензгидрилазетидин-3-карбонитрил (10.6 г, 42.9 ммоль) и 95% KHMDS (10.3 мл, 42.9 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме до масла, разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и промывают водой ( $2 \times 50$  мл). Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме. Сырое вещество очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила в виде бежевого твердого вещества (7.64 г, выход 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.70 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.98 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H).

Стадия 2. К раствору 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила (7.2 г, 17.9 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляют 25% NaOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3-4 дней (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и подкисляют 2 М водн. раствором HCl. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc ( $2 \times 200$  мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH 9:1) с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-2 в виде желтой пены (6.37 г, выход 84%). ЖХМС-2:  $t_R = 0.83$  мин,  $[M+1]^+$  423.99;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.54 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.43-7.41 (m, 4H), 7.37 (d,  $J=4.2$  Гц, 2H), 7.29 (t,  $J=7.3$  Гц, 4 H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.88 (d,  $J=7.8$  Гц, 2H), 3.36 (d,  $J=7.7$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 3: 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонил хлорид.

1-Бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-3 (538 мг, 1.38 ммоль) растворяют в ДХМ (10 мл). Добавляют три капли ДМФА с последующим добавлением тионилхлорида (0.5 мл, 6.9 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем упаривают с получением сырого 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонил хлорида I-3 в виде воска (620 мг), который используют как таковой далее.

Промежуточное соединение 4: 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. Смесь коммерчески доступного 2-бромфенилацетонитрила (10 г, 51 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (1.77 г, 5.1 ммоль) в 60 мл ТГФ и 90 мл 50% водного раствора NaOH нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин. После этого добавляют гидрохлорид N-бензил-N,N-бис(2-хлорэтил)амин (15 г, 56.1 ммоль) при к.т. и смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Выполняют охлаждение до к.т. с последующим разбавлением водой (120 мл) и экстрагированием с помощью EtOAc ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (100 мл), сушат с помощью  $\text{MgSO}_4$ , и концентрируют в вакууме. Сырое соединение кристаллизуют из ацетонитрила с получением 1-бензил-4-(2-бромфенил)пиперидин-4-карбонитрила (12.6 г, выход 69%) в виде белого

кристаллического вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.75 (dd,  $J_1=1.3$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 7.55 (dd,  $J_1=1.6$  Гц,  $J_2=8.1$  Гц, 1H), 7.48 (td,  $J_1=1.3$  Гц,  $J_2=7.4$  Гц, 1H), 7.35-7.32 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.00 (td,  $J_1=3.4$  Гц,  $J_2=12.8$  Гц, 2H).

Стадия 2. Смесь 1-бензил-4-(2-бромфенил)пиперидин-4-карбонитрила (29.4 г, 82.9 ммоль), уксусной кислоты (75 мл) и концентрированной серной кислоты (75 мл) в воде (75 мл) перемешивают с обратным холодильником в течение 4 дней (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют водой (50 мл) и 25% водным раствором HCl (50 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Добавляют ТВМЕ (100 мл). Смесь перемешивают в течение еще 15 мин и выдерживают при 4°C в течение ночи. Белый осадок отфильтровывают, промывают с помощью ТВМЕ и сушат в вакууме с получением 1-бензил-4-(2-бромфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (22.1 г, выход 71%) в виде белого порошка. ЖХМС-2:  $t_R=0.72$  мин,  $[M+1]^+$  374.17 и 376.18.

Стадия 3. 1-Бензил-4-(2-бромфенил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (10 г, 26.7 ммоль) и сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (15.1 мл, 80.2 ммоль) растворяют в диоксане (120 мл) и воде (60 мл). Затем добавляют трикалийфосфат (29.9 г, 134 ммоль) с последующим добавлением ацетата палладия (300 мг, 1.34 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (969 мг, 2.67 ммоль). Дегазированную реакцию смесь нагревают при 100°C в течение ночи (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc (200 мл) и экстрагируют 2н. раствором HCl (20 мл). Кислую водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc (3×150 мл). Все органические фазы объединяют (650 мл), промывают солевым раствором (20 мл), сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением сырого соединения, которое очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением 1-бензил-4-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты 1-4 в виде бежевого твердого вещества (8.4 г, выход 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 12.70 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.33-7.18 (m, 7H), 7.01 (dd,  $J_1=1.2$  Гц,  $J_2=7.3$  Гц, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.43-2.38 (m, 4H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

Стадия 4. Дегазированную смесь 1-бензил-4-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (8.4 г, 24.8 ммоль) и Pd/C 10-50% влажн. (2 г) в смеси MeOH/ТГФ 1:1 (200 мл) гидрируют при к.т. в течение 4 дней (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Смесь дегазируют аргоном, фильтруют через набивку целита, промывают с помощью ТГФ, сушат над  $MgSO_4$  и упаривают с получением 4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5.6 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.06 (s br, 1H), 7.38 (dd,  $J_1=1.4$  Гц,  $J_2=7.8$  Гц, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 3.44 (s br, 1H), 3.27-3.12 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.14 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Стадия 5. Смесь 4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5.65 г, 23.2 ммоль), DIPEA (13.6 мл, 79.7 ммоль) и  $Woc_2O$  (4.8 г, 21.9 ммоль) перемешивают при к.т. в течение 24 ч. Затем добавляют воду с последующим добавлением 1н. HCl с целью довести значение pH до 1. Реакционную смесь четыре раза экстрагируют с помощью ДХМ (4×200 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты I-4 (9 г, количественный) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 12.73 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Альтернативно I-4 можно получить из коммерчески доступной 4-(2-бромфенил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Стадия 1. 1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновую кислоту получают из коммерчески доступной 4-(2-бромфенил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной для I-4, стадия 3 (выход 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.44 (dd,  $J_1=1.5$  Гц,  $J_2=8.0$  Гц, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J_1=1.8$  Гц,  $J_2=7.2$  Гц, 1H), 5.14 (t,  $J=1.6$  Гц, 1H), 4.75 (d,  $J=1.0$  Гц, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 5H).

Стадия 2. Дегазированную смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (986 мг, 2.85 ммоль) и Pd/C 10-50% влажн. (100 мг) в смеси MeOH/ТГФ 1:1 (60 мл) гидрируют при к.т. в течение 1 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Смесь дегазируют аргоном, фильтруют через набивку целита, промывают с помощью ТГФ, сушат над  $MgSO_4$  и упаривают с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты I-4 в виде белой пены (923 мг, выход 93%).

Промежуточное соединение 5: 1-бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.

Стадия 1. Параформальдегид (2.17 мл, 14.8 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1.37 г, 9.9 ммоль) добавляют к раствору коммерчески доступного 2-бромфенилацетонитрила (1.32 мл, 9.9 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ночи. После охлаждения до к.т., добавляют воду (100 мл) и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (150 мл, 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением 2-(2-бромфенил)акрилонитрила (561 мг,

выход 27%) в виде оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 7.77-7.74 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J_1=2.9$  Гц,  $J_2=6.3$  Гц,  $J_3=8.0$  Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H).

Стадия 2. 2-(2-Бромфенил)акрилонитрил (461 мг, 2.22 ммоль) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (1.18 мл, 4.43 ммоль) растворяют в ДХМ (10 мл). К этому раствору при охлаждении льдом добавляют ТФУ (208 мкл, 2.66 ммоль). После возвращения к к.т., реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь затем выливают в воду (25 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывают с помощью  $\text{NaHCO}_3$ , с последующим промыванием солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением 1-бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбонитрила (495 мг, выход 65%) в виде желтого масла. ЖХМС-2:  $t_R=0.74$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  341.22 и 343.20.

Стадия 3. 1-Бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбонитрил (495 мг, 1.45 ммоль) подвергают условиям гидролиза, описанным для I-4, с получением 1-бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты I-5 в виде бежевого твердого вещества (293 мг, выход 56%). ЖХМС-2:  $t_R=0.64$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  360.16 и 362.16.

Промежуточное соединение 6: 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору I-2 (5.0 г, 11.8 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют конц. серную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 24 ч и затем упаривают. Остаток растворяют в EtOAc (100 мл) и промывают насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Фазы разделяют и органическую фазу промывают солевым раствором (50 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью хроматографии (CombiFlash гептан/EtOAc 9:1) с получением метил 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоксилата в виде желтого масла (4.12 г, выход 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.54 (dd,  $J_1=1.1$  Гц,  $J_2=8.0$  Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.17 (td,  $J_1=1.9$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (d,  $J=8.3$  Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d,  $J=8.2$  Гц, 2H).

Стадия 2. Метил 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоксилат (4.12 г, 9.44 ммоль) подвергают условиям сочетания Сузуки, описанным для промежуточного соединения 3, с получением метил 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксилата в виде желтого масла (3.64 г, выход 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.40-7.38 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.82 (d,  $J=7.7$  Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (d,  $J=7.7$  Гц, 2H), 1.92 (s, 3H).

Стадия 3. Метил 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксилат (3.64 г, 9.16 ммоль) подвергают условиям омыления, описанным для I-3, с получением 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества (3.35 г, выход 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 7.39 (d,  $J=7.3$  Гц, 4H), 7.28 (t,  $J=7.4$  Гц, 4H), 7.23-7.17 (m, 5H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.82 (d,  $J=7.6$  Гц, 2H), 3.14 (d,  $J=7.5$  Гц, 2H), 1.95 (s, 3H).

Стадия 4. Смесь 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (3.35 г, 8.74 ммоль), 25% раствора HCl (18 мл) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  20% (1.6 г) в MeOH (100 мл) дегазируют и затем гидрируют при давлении 1 бар в течение 18 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем дегазируют аргоном и фильтруют на набивке целита, которую промывают MeOH. Летучие вещества упаривают и остаток кристаллизуют из MeCN с получением гидрохлорида 3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (1.17 г, выход 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 13.55 (s br, 1H), 9.40 (s br, 1H), 9.15 (s br, 1H), 7.39 (d,  $J=6.9$  Гц, 1H), 7.34 (t,  $J=7.2$  Гц, 1H), 7.24 (t,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.18 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 1.13 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Стадия 5. К суспензии гидрохлорида 3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (1.17 г, 4.57 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют DIPEA (5.9 мл, 34.4 ммоль) с последующим добавлением  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1.1 г, 5.02 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют 1н. HCl с целью довести значение pH до 1, и реакционную смесь экстрагируют с помощью ДХМ (4 раза). Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии (CombiFlash гептан/EtOAc 1.5:1) с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты I-6 в виде белого твердого вещества (0.85 г, выход 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=7.0$  Гц, 1H), 4.64 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 4.37 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 7: 1-бензгидрил-3-(2-бром-6-метилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-7 получают из 3-бром-2-фтортолуола в соответствии с методом, описанным для I-2. Для более чистого гидролиза нитрильной группы до соответствующей карбоновой кислоты выполняют последовательность из двух стадий, используя сначала основные условия (KOH) с образованием промежуточного амидного соединения, и затем кислотный гидролиз амида, как описано для I-4. ЖХМС-2:  $t_R=0.84$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  435.86.

Промежуточное соединение 8: 1-бензгидрил-3-(2-бром-5-метилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-8 получают из 4-бром-3-фтортолуола в соответствии с методом, описанным для I-2. ЖХМС-2:  $t_R=0.85$  мин,  $[M+1]^+$  435.75.

Промежуточное соединение 9: 1-бензгидрил-3-(2-бром-4-метилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-9 получают из 3-бром-4-фтортолуола в соответствии с методом, описанным для I-2. Для более чистого гидролиза нитрильной группы до соответствующей карбоновой кислоты выполняют последовательность из двух стадий, используя сначала основные условия (KOH) с образованием промежуточного амидного соединения, и затем кислотный гидролиз амида, как описано для I-4. ЖХМС-2:  $t_R=0.86$  мин,  $[M+1]^+$  435.93.

Промежуточное соединение 10: 1-бензгидрил-3-(2-бром-6-фторфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-10 получают из 1-бром-2,3-дифторбензола в соответствии с методом, описанным для I-2. ЖХМС-2:  $t_R=0.83$  мин,  $[M+1]^+$  440.24.

Промежуточное соединение 11: 1-бензгидрил-3-(2-бром-5-фторфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-11 получают из 1-бром-2,4-дифторбензола в соответствии с методом, описанным для I-2. ЖХМС-2:  $t_R=0.83$  мин,  $[M+1]^+$  440.21.

Промежуточное соединение 12: 1-бензгидрил-3-(2-бром-5-метоксифенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-12 получают из 4-бром-3-фторанизола в соответствии с методом, описанным для I-2. ЖХМС-2:  $t_R=0.84$  мин,  $[M+1]^+$  451.97.

Промежуточное соединение 13: 3-(карбоксиметил)оксетан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение I-13 получают из коммерчески доступного этил-2-(3-цианооксетан-2-ил)ацетата в соответствии с методом, описанным в US 20080207573.

Промежуточное соединение 14: 3-(2-(бензилокси)-2-оксоэтокси)пропановая кислота.

К раствору бензилгликолята (1.0 г, 6.02 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляют суспензию NaN (60% дисперсия в масле, 433 мг, 10.8 ммоль). Спустя 1 ч добавляют раствор 2-(3-бромпропокси)-тетрагидро-2Н-пирана (1.07 г, 4.81 ммоль) в ДМФА (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Затем добавляют воду (23 мл), и смесь экстрагируют с помощью EtOAc (100 мл). Экстракт промывают солевым раствором, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Желтый остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением бензил 2-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)ацетата (192 мг) в виде желтого масла. Затем раствор бензил 2-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)ацетата (138 мг, 0.46 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (8.8 мг, 0.05 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при к.т. в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь разбавляют с помощью  $Et_2O$  (60 мл) и промывают раствором  $NaHCO_3$  (10 мл). Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением сырого бензил 2-(3-гидроксипропокси)ацетата, который растворяют в MeCN (5 мл). Последовательно добавляют буферный раствор  $NaH_2PO_4$  (0.1 моль/л, 0.5 мл), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксильный радикал (ТЕМРО, 7.3 мг, 0.05 ммоль), водн. раствор хлорита натрия (80 г/л, 1.1 мл) и гипохлорит натрия (50 мкл), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь затем гасят насыщенным раствором сульфита натрия (2 мл) и летучие вещества упаривают. Остаток растворяют в 3 мл смеси ДМФА/MeCN (1:1) и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением указанного в заголовке соединения I-14 в виде бежевого воска (11 мг). ЖХМС-2:  $t_R=0.76$  мин,  $[M+1]^+$  239.18;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$ : 7.38 (m), 7.42-7.30 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (t,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.58 (t,  $J=6.4$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 15: 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение I-15 получают из коммерчески доступного диметил бицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилата в соответствии с методом, описанным в J.Med.Chem. 2012, 55(7), 3414-3424 (Stepan, A. F. и др.).

Промежуточное соединение 16: 3-(метилсульфонамидо)-3-оксопропановая кислота.

Указанное в заголовке соединение I-16 получают из коммерчески доступного метилпропиолата и метансульфонилазида в соответствии с методом, описанным X. Wang и др. в Tetrahedron 2011, 67, 6294-6299.

Промежуточное соединение 17: 4-этокси-3,3-дифтор-4-оксобутановая кислота.

К раствору 2,2-дифторянтарной кислоты (100 мг, 0.649 ммоль) в изопропилацетате (2 мл) добавляют ангидрид трифторуксусной кислоты (108 мкл, 0.78 ммоль). Раствор перемешивают при 50°C в течение 1 ч с получением ангидрида 2,2-дифторянтарной кислоты, который раскрывают этанолом (200 мкл) с получением сырой 3,3-дифтор-4-метокси-4-оксобутановой кислоты I-17 (160 мг) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 13.20 (s br, 1H), 4.30 (q,  $J=7.2$  Гц, 1H), 3.36 (t,  $J_{H-F}=14.9$  Гц, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 18: (S)-(+)-цитрамалева кислота.

Промежуточное соединение I-18 получают из коммерчески доступного (R)-(+)-4-метил-4-(трихлорметил)-2-оксетанона в соответствии с методом, описанным в M. Gill и др., Aust. J. Chem. 2000,

### Примеры

Пример 1: 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору 2-метокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.A (191 мг, 1.38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют суспензию NaH (60% дисперсия в масле, 120 мг, 2.76 ммоль). После перемешивания смеси в течение 30 мин, по каплям добавляют суспензию бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонил хлорида I-3 (608 мг, 1.38 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют с помощью ДХМ (50 мл) и промывают водой (20 мл). Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение кристаллизуют из MeCN с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (278 мг, выход 37%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 11.10 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 4H), 6.88 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.01 (d, J=7.0 Гц, 2H), 3.52 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H).

Стадия 2. 1-Бензгидрил-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид, следуя методике, описанной для I-6, стадия 3 (216 мг, выход 84%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 11.24 (s, 1H), 8.44 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Гц, 4H), 7.36 (t, J=7.5 Гц, 4H), 7.26-7.15 (m, 5H), 7.00 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (d, J=7.4 Гц, 2H), 3.33 (d, J=7.4 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

Стадия 3. Смесь 1-бензгидрил-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид (216 мг, 0.43 ммоль), 25% раствора HCl (4.5 мл) и  $Pd(OH)_2/C$  20 мас.% (300 мг) в MeOH (25 мл) дегазируют и затем гидрируют при давлении 1 бар в течение 18 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем дегазируют аргоном и фильтруют на набивке целита, которую промывают MeOH (10 мл). Летучие вещества упаривают и остаток растворяют в EtOAc (60 мл). Органический раствор промывают 5н. водн. раствором NaOH (30 мл), сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое вещество очищают с помощью преп. ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH: 9/1) с получением 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 1 в виде белого твердого вещества (32 мг, выход 22%). ЖХМС-1:  $t_R=0.68$  мин,  $[M+1]^+$  340.43;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.34 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.78 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.31 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.17 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 2: N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 2-изопропокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.B (1.8 г) и бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонил хлорида I-3 (4.36 г), следуя методике, описанной для прим. 1 (1.29 г, белое твердое вещество). ЖХМС-1:  $t_R=0.80$  мин,  $[M+1]^+$  368.34;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.45 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.38 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.21 (d, J=8.0 Гц, 2H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.7 Гц, 7H), 1.02 (d, J=6.2 Гц, 6H).

Пример 3: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин I-1.C (229 мг) и бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонил хлорида I-3 (608 мг), следуя методике, описанной для прим. 1 (110 мг, желтое масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.71$  мин,  $[M+1]^+$  376.22;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 9.90 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.33 (dd,  $J_1=1.3$  Гц,  $J_2=7.8$  Гц, 1H), 7.28 (td,  $J_1=1.2$  Гц,  $J_2=7.3$  Гц, 1H), 7.19 (m,  $J_1=1.4$  Гц,  $J_2=7.7$  Гц, 1H), 7.14 (dd,  $J_1=1.1$  Гц,  $J_2=7.7$  Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 4: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид; пример 4.1: трет-бутил 4-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилат.

Стадия 1. К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты I-4 (2 г, 5.76 ммоль) и ДМФА (1 мл) в пиридине (20 мл) по каплям добавляют  $POCl_3$  (0.79 мл, 8.63 ммоль) в течение 35 мин (полное превращение в ее ацилхлорид контролируют с помощью ЖХМС с гашением с помощью MeOH). Затем реакционную смесь упаривают до удаления летучих веществ. Сырое вещество суспендируют в пиридине (20 мл) и по каплям добавляют к раствору 3-амино-6-метилпиридин-2-ола (14.4 ммоль, 1.79 г) в пиридине (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч и затем упаривают. Остаток растворяют в EtOAc (50 мл) и промывают водой (20 мл) с последующей промывкой насыщ. раствором  $NaHCO_3$  (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу затем сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением трет-бутил 4-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (850 мг, выход 33%) в виде желтого масла. ЖХМС-1:  $t_R=1.24$  мин,  $[M+1]^+$  454.07;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $D_6$ )  $\delta$ : 11.88 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.81 (s,

1H), 7.52 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J<sub>1</sub>=1.4 Гц, J<sub>2</sub>=7.8 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.0 Гц, 1H), 7.29 (td, J<sub>1</sub>=1.4 Гц, J<sub>2</sub>=7.8 Гц, 1H), 5.99 (d, J=7.5 Гц, 1H), 3.49 (s br, 4H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Стадия 2. К раствору 4-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (850 мг, 1.87 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (916 мг, 2.81 ммоль) с последующим добавлением хлордифторацетата натрия (429 мг, 2.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Затем смесь разбавляют с помощью EtOAc (50 мл) и промывают насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) с последующей промывкой солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением трет-бутил 4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бежевого порошка (709 мг) прим. 4-1, который содержит приблизительно 15% региоизомера. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.48 мин, [M+1]<sup>+</sup> 504.17. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО D<sub>6</sub>) δ: 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.53 (t, J=72.6 Гц, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, J<sub>1</sub>=1.5 Гц, J<sub>2</sub>=7.8 Гц, 1H), 7.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 5H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Стадия 3. К раствору 4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (709 мг, 1.41 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют ТФУ (1.1 мл, 14.1 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропил-фенил)пиперидин-4-карбоксамида прим. 4 (416 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.74 мин, [M+1]<sup>+</sup> 404.06. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО D<sub>6</sub>) δ: 7.97 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.50 (t, J=72.5 Гц, 1H), 7.39 (dd, J<sub>1</sub>=1.5 Гц, J<sub>2</sub>=7.7 Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Пример 5: N-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида.

Стадия 1. К раствору I-6 (40 мг, 0.125 ммоль), коммерческого 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амина (25 мг, 0.15 ммоль) и пиридина (70 мкл, 0.07 ммоль) в EtOAc (1 мл) добавляют 50% раствор ТЗР в EtOAc (300 мкл, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Затем добавляют воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением трет-бутил 3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (54 мг, выход 62%). ЖХМС-2: t<sub>R</sub>=1.22 мин, [M+1]<sup>+</sup> 460.37. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.58 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.80-4.54 (m, 2H), 4.52-4.28 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Стадия 2. трет-Бутил 3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат подвергают условиям снятия Вос-защиты, описанным для прим. 4, с получением прим. 5 в виде бесцветного масла (30 мг, выход 75%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.72 мин, [M+1]<sup>+</sup> 360.30. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.62 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.27 (s br, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 6: гидрохлорид N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида; пример 6-1: трет-бутил 3-((2,6-диметоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат

Гидрохлорид N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 6 и трет-бутил 3-((2,6-диметоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат прим. 6-1 получают из коммерчески доступного гидрохлорида 3-амино-2,6-диметоксипиридина (35 мг) и I-6 (46 мг), следуя методике, описанной для прим. 5.

Прим. 6 (65 мг, желтый воск). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.70 мин, [M+1]<sup>+</sup> 356.02.

Прим. 6-1 (72 мг, белое твердое вещество). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.44 мин, [M+1]<sup>+</sup> 456.24.

Пример 7: гидрохлорид N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида.

Гидрохлорид N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 7 получают из коммерчески доступного гидрохлорида 2-(дифторметокси)пиридин-3-амина (32 мг) и I-6 (40 мг), следуя методике, описанной для прим. 5 (31 мг, белое твердое вещество). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.68 мин, [M+1]<sup>+</sup> 362.33; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО D<sub>6</sub>) δ: 8.63 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.05 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.58 (t, J=72.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Пример 8: N-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида.

N-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 8

получают из коммерчески доступного 3-амино-5-фторпиридин-2-ола (89 мг) и I-6 (86 мг), следуя методике, описанной для прим. 4 (13.5 мг, бесцветное масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.72$  мин,  $[M+1]^+$  380.13.

Пример 9: N-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 9 получают из коммерчески доступного 6-этокси-2-метоксипиридин-3-амина (77 мг) и I-6 (70 мг), используя РОСI<sub>3</sub> методику, описанную для прим. 4 (88 мг, желтое масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.76$  мин,  $[M+1]^+$  470.10.

Пример 10: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)пирролидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. 1-Бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбоновую кислоту I-5 (273 мг, 0.76 ммоль) сочетают с гидрохлоридом 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C (319, 1.52 ммоль), следуя методике, описанной для прим. 1, стадия 1, с получением 1-бензил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоксамид (317 мг, выход 81%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС-2:  $t_R=0.89$  мин,  $[M+1]^+$  516.17 и 518.16.

Стадия 2. Следуя методике, описанной для I-4, стадия 3, 1-бензил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоксамид (307 мг, 0.60 ммоль) подвергают реакции со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты (0.56 мл, 2.97 ммоль) с получением 1-бензил-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-3-карбоксамид (228 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-2:  $t_R=0.94$  мин,  $[M+1]^+$  478.30.

Стадия 3. К раствору 1-бензил-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-3-карбоксамид (228 мг, 0.48 ммоль) в 10 мл смеси метанол/ТГФ 1:1 добавляют Pd/C 10% (100 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь дегазируют, гидрируют при давлении 1 бар и перемешивают в течение 2 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Смесь фильтруют на целите и упаривают досуха с получением указанного в заголовке соединения прим. 10 (138 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-1:  $t_R=0.83$  мин,  $[M+1]^+$  390.29. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.49 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29 (m, J=76.8 Гц, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 11-1: 1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 3 (200 мг, 0.53 ммоль) и ТЕА (222 мкл, 1.60 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют N-Вос-бромэтиламин (239 мг, 1.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Затем добавляют другую порцию N-Вос-бромэтиламина (239 мг, 1.07 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью ДХМ (20 мл) и промывают водой (15 мл) с последующей промывкой солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением трет-бутил (2-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этилкарбамата (180 мг, 0.35 ммоль, выход 66%). ЖХМС-2:  $t_R=0.99$  мин,  $[M+1]^+$  519.19.

Стадия 2. трет-Бутил (2-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этилкарбамат растворяют в ДХМ (10 мл) и добавляют ТФУ (250 мкл, 3.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем гасят насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органическую фазу собирают и водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением 1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-1 (90 мг, выход 62%) в виде воска. ЖХМС-1:  $t_R=0.64$  мин,  $[M+1]^+$  419.4.

Таблица 1. Примеры 11-2 - 11-11.

Примеры 11-2 - 11-11 синтезируют путем нуклеофильного замещения, используя методику, описанную для примера прим. 11-1, исходя из прим. 3 или прим. 4 и различных галогеналканов. На стадии 1 можно использовать другие основания, чем ТЕА, такие как NaOAc или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. На стадии 1, ДХМ может быть заменен на ДМФА, MeCN или MeOH.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 11-2	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 420.36 $t_R$ 0.71

Прим. 11-3	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 448.38 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 11-4	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 434.17 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 11-5	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-илметил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 446.39 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 11-6	1-циано-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 401.43 t <sub>R</sub> 1.26
Прим. 11-7	1-(3-(1Н-тетразол-5-ил)пропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 486.44 t <sub>R</sub> 0.80
Прим. 11-8	1-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 458.10 t <sub>R</sub> 0.92
Прим. 11-9	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 462.03 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-10	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксициклопропил)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 460.04 t <sub>R</sub> 0.83
Прим. 11-11	1-(2-аминопропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 433.36 t <sub>R</sub> 0.75

Пример 11-12: 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 1. Карбонат цезия (87 мг, 0.27 ммоль) и бензил бромацетат (33 мкл, 0.2 ммоль) добавляют к раствору N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 3 (50 мг, 0.13 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Смесь затем разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением бензил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)ацетата (16 мг, выход 23%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХМС-2: t<sub>R</sub>=1.01 мин, [M+H]<sup>+</sup>=524.17.

Стадия 2. К раствору бензил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)ацетата (16 мг, 0.03 ммоль) в 1 мл смеси этанол/ТГФ 1:1 добавляют Pd/C (4 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь дегазируют, гидрируют при давлении 1 бар и перемешивают в течение ночи. Смесь фильтруют на целите и упаривают досуха с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-12 (11 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.86 мин, [M+1]<sup>+</sup> 434.30.

Пример 11-13: этил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропаноат и пример 11-14: 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропановая кислота.

Стадия 1. Смесь гидрохлорида прим. 3 (60 мг, 0.15 ммоль), метил акрилата (20 мкл, 0.19 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71 мг, 0.22 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивают при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривают и остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 11-13 в виде белого твердого вещества (51 мг, выход 73%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.82 мин, [M+1]<sup>+</sup> 476.33; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.89 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.46 (t, J=73.0 Гц, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, J=7.4 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.58-2.46 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.8 Гц, 6H).

Стадия 2. Этил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропаноат прим. 11-13 (45 мг, 0.09 ммоль) растворяют в смеси MeOH/ТГФ 1:1 (5 мл) и обрабатывают 2 М раствором LiOH (1 мл, 2.0 ммоль). Раствор перемешивают при к.т. в течение 2 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь фильтруют через фильтрующий шприц и упаривают. Остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 11-14 в виде белого твердого вещества (11 мг, выход 25%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.77 мин, [M+1]<sup>+</sup> 447.99; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.58 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.30 (t, J=72.8 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.48-4.28 (m, 2H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.1 Гц, 2H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Пример 11-15: 1-(2-амино-2-оксоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

К раствору 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)уксусной кислоты прим. 11-12 (11 мг, 0.025 ммоль) в ДХМ (0.5 мл) при 0°C под азотом добавляют изобутил хлорформиат (8 мг, 0.06 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (8 мкл, 0.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем добавляют гидроксид аммония (8 мкл, 0.05 ммоль). Смеси дают нагреться до к.т. и перемешивают в течение 30 мин. Летучие вещества упаривают в вакууме и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением 1-(2-амино-2-оксоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаида прим. 11-15 (10 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-1:  $t_R=0.72$  мин,  $[M+H]^+=433.33$ .

Пример 11-16: 1-(2-цианоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

1-(2-Цианоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид прим. 11-16 получают из прим. 3 и акрилонитрила, следуя методике, описанной для прим. 11-13, с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС-1:  $t_R=0.93$  мин,  $[M+H]^+=529.14$ .

Пример 11-17: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

К раствору N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаида прим. 3 (68 мг, 0.18 ммоль) и 3-гидрокси-2,2-диметилпропанала (25 мг, 0.245 ммоль) в MeOH (2 мл) в инертной атмосфере добавляют цианборгидрид натрия (18 мг, 0.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем гасят водой (2 мл). Смесь разбавляют посредством MeCN (2 мл) и затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-17 (46 мг, выход 55%) в виде бесцветного стекла. ЖХМС-1:  $t_R=0.79$  мин,  $[M+1]^+ 462.41$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.61 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.25 (s br, 2H), 3.70 (s br, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.7 Гц, 6H), 0.94 (s, 6H).

Таблица 2. Примеры 11-18 - 11-66.

Примеры 11-18 - 11-66 синтезируют, используя методику, описанную для примера прим. 11-17, исходя из прим. 3 или прим. 4 и различных альдегидов, используя цианборгидрид натрия или другие восстановители. Функциональные группы, такие как спиртовая или кислотная группа, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляют с помощью 2н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 11-18	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 450.22 t <sub>R</sub> 0.71
Прим. 11-19	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 478.39 t <sub>R</sub> 0.72
Прим. 11-20	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 432.35 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-21	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метилоксазол-4-ил)метил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 471.37 t <sub>R</sub> 0.81
Прим. 11-22	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 470.37 t <sub>R</sub> 0.86
Прим. 11-23	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 470.38 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 11-24	метил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 490.04 t <sub>R</sub> 0.96
Прим. 11-25	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 476.05 t <sub>R</sub> 0.93
Прим. 11-26	метил 1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 488.29 t <sub>R</sub> 0.82
Прим. 11-27	1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 474.02 t <sub>R</sub> 0.85
Прим. 11-28	метил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)бутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 476.48 t <sub>R</sub> 0.82

Прим. 11-29	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)бутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 462.35 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 11-30	метил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 504.35 t <sub>R</sub> 0.86
Прим. 11-31	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 490.01 t <sub>R</sub> 0.78
Прим. 11-32	этил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 518.02 t <sub>R</sub> 0.99
Прим. 11-33	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 490.33 t <sub>R</sub> 0.91
Прим. 11-34	этил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)изоксазол-3-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 529.24 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 11-35	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)изоксазол-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 501.02 t <sub>R</sub> 0.95
Прим. 11-36	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(изоксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 457.00 t <sub>R</sub> 0.88
Прим. 11-37	метил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 514.38 t <sub>R</sub> 0.88
Прим. 11-38	4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 500.22 t <sub>R</sub> 0.88
Прим. 11-39	этил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 528.10 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-40	3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 500.37 t <sub>R</sub> 0.87
Прим. 11-41	метил 2-(2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-1-ил)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 527.41 t <sub>R</sub> 0.87
Прим. 11-42	2-(2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-1-ил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 513.03 t <sub>R</sub> 0.97
Прим. 11-43	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 513.14 t <sub>R</sub> 0.84

Прим. 11-44	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 499.38 t <sub>R</sub> 0.77
Прим. 11-45	метил 6-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколинат	[M+1] <sup>+</sup> 525.31 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-46	6-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколиновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 511.05 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-47	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксазол-2-илметил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 457.24 t <sub>R</sub> 0.96
Прим. 11-48	метил 2-(4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 529.02 t <sub>R</sub> 0.78
Прим. 11-49	2-(4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 515.09 t <sub>R</sub> 0.82
Прим. 11-50	метил 4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколинат	[M+1] <sup>+</sup> 525.04 t <sub>R</sub> 0.97
Прим. 11-51	4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколиновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 511.03 t <sub>R</sub> 0.88
Прим. 11-52	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколинат	[M+1] <sup>+</sup> 525.08 t <sub>R</sub> 0.92
Прим. 11-53	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиколиновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 511.05 t <sub>R</sub> 0.85
Прим. 11-54	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиразин-2-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 526.47 t <sub>R</sub> 0.89
Прим. 11-55	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)пиразин-2-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 512.08 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-56	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 514.42 t <sub>R</sub> 0.97
Прим. 11-57	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 500.27 t <sub>R</sub> 0.87
Прим. 11-58	этил 2-(2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)оксазол-4-ил)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 543.24 t <sub>R</sub> 1.07

Прим. 11-59	2-(2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)оксазол-4-ил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 515.27 t <sub>R</sub> 0.90
Прим. 11-60	1-(4-циано-4-метилпентил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 471.46 t <sub>R</sub> 0.90
Прим. 11-61	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метил-4-нитропентил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 505.50 t <sub>R</sub> 0.94
Прим. 11-62	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метиламино)этил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 433.05 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 11-63	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(этиламино)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 447.31 t <sub>R</sub> 0.77
Прим. 11-64	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метил-2-(метиламино)пропил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 461.20 t <sub>R</sub> 0.91
Прим. 11-65	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-метилпентан-2-ил ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 510.08 t <sub>R</sub> 0.95
Прим. 11-66	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 476.50 t <sub>R</sub> 0.85

Пример 11-67: метил 2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропил)ацетат и пример 11-68: 2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропил)уксусная кислота.

Стадия 1. Смесь гидрохлорида прим. 3 (50 мг, 0.115 ммоль), метил 2-[1-(бромметил)циклопропил]ацетата (37.5 мг, 0.172 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мг, 0.46 ммоль) в MeCN (1 мл) перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривают и остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 11-67 в виде бесцветного масла (32 мг, выход 56%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.85 мин, [M+1]<sup>+</sup> 502.06.

Стадия 2. Метил 2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропил)ацетат прим. 11-67 (30 мг, 0.06 ммоль) растворяют в MeOH (2 мл) и обрабатывают 2 М раствором LiOH (1 мл, 2.0 ммоль). Раствор перемешивают при к.т. в течение ночи (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и медленно подкисляют до pH 4 с помощью 2н. раствора HCl. Водный раствор затем два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением гидрохлорида - соли прим. 11-68 в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 69%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.84 мин, [M+1]<sup>+</sup> 488.04.

Таблица 3. Примеры 11-69 - 11-76.

Примеры 11-69 - 11-76 синтезируют, используя методику, описанную для примера прим. 11-68, исходя из прим. 3, который подвергают реакции с функционализированными галогеналканами.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 11-69	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 504.42 t <sub>R</sub> 0.81
Прим. 11-70	метил 1-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропил)циклопропан-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 516.07 t <sub>R</sub> 0.87
Прим. 11-71	1-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.07 t <sub>R</sub> 0.81
Прим. 11-72	1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.08 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 11-73	1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)циклобутан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.09 t <sub>R</sub> 1.20
Прим. 11-74	этил 2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этокси)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 506.48 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 11-75	2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этокси)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 478.04 t <sub>R</sub> 0.80
Прим. 11-76	3-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.12 t <sub>R</sub> 1.22

Пример 11-77: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонамидо)этил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору 1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-1 (73 мг, 0.18 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют триэтиламин (98 мкл, 0.78 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (27 мкл, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи. Летучие вещества упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-77 (18 мг, выход 21%) в виде пены. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.73 мин, [M+1]<sup>+</sup> 497.06.

Пример 11-78: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

2-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил метансульфонат синтезируют из прим. 11-2, следуя методике, описанной для получения прим. 11-76. Мезилат (40 мг, 0.08 ммоль) затем подвергают реакции с 1 М диметиламином в ТГФ (5 мл) и перемешивают при 60°C. Реакционную смесь упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-78 (8 мг, выход 22%) в виде пены. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.80 мин, [M+1]<sup>+</sup> 447.03.

Пример 11-79: этил (2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)глицинат.

Пример 11-80: (2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)глицин.

Стадия 1. Метил (2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)глицинат прим. 11-79 синтезируют из прим. 11-1 и этил хлорацетата в соответствии с протоколом, описанным для получения прим. 11-67. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.87 мин, [M+1]<sup>+</sup> 505.11.

Стадия 2. (2-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)глицин прим. 11-80 синтезируют в соответствии с протоколом, описанным для получения прим. 11-14. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.76 мин, [M+1]<sup>+</sup> 477.07.

Пример 11-81: этил N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)-N-метилглицинат и пример 11-82: N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этил)-N-метил глицин.

Примеры 11-81 и 11-82 получают из прим. 11-62 по аналогии с прим. 11-79 и прим. 11-80.

Прим. 11-81 ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.94 мин, [M+1]<sup>+</sup> 519.06. прим. 11-82 ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.77 мин, [M+1]<sup>+</sup> 491.12

Пример 11-83: (S)-1-(3-амино-2-гидроксипропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 3 (450 мг, 1.2 ммоль) в изопропанол (5 мл) добавляют 3 М водный раствор NaOH (1.5 мл) с последующим добавлением R-эпихлоргидрина (282 мкл, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи, разбавляют с помощью EtOAc (15 мл) и промывают водой (10 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ТСХ (элюент: гептан/этилацетат 4:1) с получением (R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксиран-2-илметил)азетидин-3-карбоксамида (245 мг, выход 47%) в виде масла. ЖХМС-2: t<sub>R</sub>=0.89 мин, [M+H]<sup>+</sup>=432.10.

Стадия 2. К раствору (R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксиран-2-илметил)азетидин-3-карбоксамида (50 мг, 0.12 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляют 7 М NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мкл, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 6 ч. Летучие вещества затем упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-83 (53 мг, выход 100%) в виде стекла. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.53 мин, [M+1]<sup>+</sup> 449.07.

Таблица 4. Примеры 11-84 и 11-85.

Примеры 11-84 и 11-85 синтезируют, используя методику, описанную для примера прим. 11-83, используя метил- или диметиламин в качестве нуклеофила.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 11-84	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3-(метиламино)пропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 463.08 t <sub>R</sub> 0.54
Прим. 11-85	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(диметиламино)-2-гидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 477.17 t <sub>R</sub> 0.55

Пример 11-86: (S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3-(2-гидроксиацетидамино)пропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

(S)-1-(3-амино-2-гидроксипропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-83 (52 мг, 0.12 ммоль) добавляют к раствору гликолевой кислоты (0.14 ммоль, 11 мг), EDC (33 мг, 0.17 ммоль), HOBT (23.5 мг, 0.17 ммоль) и DIPEA (40 мкл, 0.23 ммоль) в DMFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч, затем упаривают досуха и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-86 (22 мг, выход 37%) в виде масла. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.68 мин, [M+1]<sup>+</sup> 507.35; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.50 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26 (t, J=83.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.70-5.01 (m, 4H), 4.19-4.05 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.1 Гц, 6H).

Пример 11-87: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2-гидроксиацетидамино)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2-гидроксиацетидамино)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-87 (35 мг, твердый) получают из 1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 11-1 (73 мг, 0.17 ммоль), следуя методике, описанной для прим. 11-86. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.69 мин, [M+1]<sup>+</sup> 477.36; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.56 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.32-3.14 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.79-3.57 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.79 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Пример 11-88: 1-(цианометил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору гидрохлорида прим. 3 (100 мг, 0.24 ммоль) и бромацетонитрила (19 мкл, 0.27 ммоль) в DMFA (2 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 мг, 0.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС), затем экстрагируют с помощью ДХМ (2×20 мл). Органические экстракты промывают водой (10 мл) с последующей промывкой солевым раствором (10 мл) и затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-88 (50 мг, выход 50%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.25 мин, [M+1]<sup>+</sup> 415.37; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.60 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32 (t, J=72.8 Гц, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J=6.6 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 11-89: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору гидрохлорида прим. 3 (200 мг, 0.49 ммоль) и (3-(бром-метил)оксетан-3-ил)метанола

(88 мкл, 0.49 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (316 мг, 0.97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Добавляют воду (20 мл) и смесь затем экстрагируют с помощью EtOAc (2×50 мл). Органические экстракты промывают солевым раствором (10 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-89 (157 мг, выход 68%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.75 мин, [M+1]<sup>+</sup> 476.37.

Пример 11-90: метил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)оксетан-3-карбоксилат и пример 11-91: 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)оксетан-3-карбоновая кислота.

Метил 3-(бромметил)оксетан-3-карбоксилат (172 мг, 0.82 ммоль), полученный из коммерчески доступной 3-(бромметил)оксетан-3-карбоновой кислоты и триметилсилдидиазومتана, подвергают реакции с гидрохлоридом прим. 3 (150 мг, 0.36 ммоль), следуя методике, описанной для прим. 11-89, с получением метил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)оксетан-3-карбоксилата прим. 11-90. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.02 мин, [M+1]<sup>+</sup> 504.03. Сложный метиловый эфир затем омыляют с помощью LiOH, следуя методике, описанной для прим. 11-14, с получением Прим. 11-91 (17 мг, выход 9%) в виде бежевого воска. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.90 мин, [M+1]<sup>+</sup> 490.29.

Пример 11-92: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3,3-диметил-4-(метиламино)-4-оксобутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3,3-диметил-4-(метиламино)-4-оксобутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-92 получают из 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты прим. 11-31 и 2 н. метиламина в ТГФ, следуя методике, описанной для прим. 11-86. Бесцветное масло. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.79 мин, [M+1]<sup>+</sup> 503.52.

Пример 11-93: 1-(4-амино-3,3-диметил-4-оксобутил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Прим. 11-31 (60 мг, 0.114 ммоль) подвергают реакции с алиламином (10 мкл, 0.125 ммоль) в соответствии с методикой, описанной для прим. 11-86. Полученный алиламид очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) и затем вводят (48 мг, 0.09 ммоль) в запаянную трубку, содержащую тетрахлорбис(2,7-диметил-2,6-октадиенилен)дирутений (1.7 мг, 0.002 ммоль), KIO<sub>4</sub> (21 мг, 0.09 ммоль) и воду (1 мл). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Органический экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>, сушат, фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 11-93 в виде бесцветного масла (8 мг, 18%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.82 мин, [M+1]<sup>+</sup> 489.12.

Пример 11-94: 1-(4-амино-4-метилпентил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 11-61 (82 мг, 0.16 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляют ZnBr (2.5 экв., 114 мг) и смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Добавляют другую порцию ZnBr (1.1 экв., 50 мг) и реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) приводит к получению указанного в заголовке соединения прим. 11-94 в виде бежевого воска (16 мг, выход 17%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.61 мин, [M+1]<sup>+</sup> 475.15.

Пример 11-95: 1-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

1-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 11-95 получают из 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 3 и 5-(2-бромэтил)-1Н-1,2,3,4-тетразола, следуя методике, описанной для прим. 11-1 - 11-11. Бесцветное масло. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.80 мин, [M+1]<sup>+</sup> 472.06.

Пример 12-1: 1-(4-цианобутаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 3 (72 мг, 0.19 ммоль) и 4-цианобутановой кислоты (21.6 мг, 0.19 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют EDC (55 мг, 0.29 ммоль), HOBT (39 мг, 0.29 ммоль) и DIPEA (65 мкл, 0.49 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС), затем ее разбавляют насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные орг. экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением 1-(4-цианобутаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-1 (52 мг, выход 58%) в виде желтого масла; ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.17 мин, [M+1]<sup>+</sup> 471.07.

Таблица 5. Примеры 12-2 - 12-31.

Примеры 12-2 - 12-31 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-1 выше, исходя из прим. 3 или прим. 4. Можно использовать стандартные реагенты сочетания, такие как EDC/HOBT, TBTU, NATU, T3P.

Реагенты - карбоновые кислоты являются коммерчески доступными или получены в соответствии с литературными протоколами.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 12-2	1-ацетил-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 418.06 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 12-3	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтан-1-сульфоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 498.10 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 12-4	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-сульфамойлацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 497.10 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 12-5	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-сульфамойлпропаноил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 511.17 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 12-6	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(N-метилсульфамойл)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 511.30 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 12-7	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((метилсульфонил)глицил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 511.15 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 12-8	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метил-N-сульфамойлглицил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 526.18 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 12-9	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-(метилсульфонамидо)-3-оксопропаноил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 539.20 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 12-10	1-(карбамоилглицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 476.44 t <sub>R</sub> 0.99
Прим. 12-11	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 528.43 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 12-12	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 556.28 t <sub>R</sub> 1.28
Прим. 12-13	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 490.02 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 12-14	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 518.36 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 12-15	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-пиразол-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 470.09 t <sub>R</sub> 1.08

Прим. 12-16	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксиизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 487.24 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 12-17	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 486.96 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 12-18	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-тетразол-5-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 472.09 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 12-19	1-(2-(1H-тетразол-5-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 486.06 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 12-20	1-(2-(1H-тетразол-1-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 514.37 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 12-21	1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 484.99 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 12-22	1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 513.06 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 12-23	1-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 485.33 t <sub>R</sub> 1.01
Прим. 12-24	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 500.11 t <sub>R</sub> 1.01
Прим. 12-25	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 528.01 t <sub>R</sub> 1.06

Прим. 12-26	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 500.32 t <sub>R</sub> 1.03
Прим. 12-27	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид [и его таутомерные формы, такие как N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 528.21 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 12-28	1-(3-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)пропаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 499.36 t <sub>R</sub> 1.00
Прим. 12-29	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид]	[M+1] <sup>+</sup> 514.99 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 12-30	1-(4-(1Н-тетразол-5-ил)бутаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 514.17 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 12-31	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 515.18 t <sub>R</sub> 0.77

Пример 12-32: трет-бутил (1-(4-(2-изопропилфенил)-4-((2-метокси-4-метилфенил)карбамоил)пиперидин-1-карбонил)циклопропилкарбамат и пример 12-33: 1-(L-аланил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. трет-Бутил (S)-1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат прим. 12-32 получают из прим. 3 (69 мг, 0.183 ммоль) и коммерчески доступного Вос-аланина (35 мг, 0.183 ммоль), следуя методу, описанному для прим. 12-1. Белое твердое вещество (81 мг, выход 81%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.30 мин, [M+1]<sup>+</sup> 547.02.

Стадия 2. 1-(L-аланил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-33 получают из прим. 12-32 (75 мг, 0.137 ммоль), следуя реакционным условиям стадии 2, описанной для прим. 11-1: 44 мг, выход после преп. ВЭЖХ (условия преп. ВЭЖХ-3) 72%. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.74 мин, [M+1]<sup>+</sup> 446.99; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.54 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J=72.8 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.17-4.94 (m, 1H), 4.78-4.40 (m, 3H), 3.70-3.50 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J=6.8 Гц, 1.5H), 1.27 (d, J=6.8 Гц, 1.5H), 1.23-1.09 (m, 6H).

Таблица 6. Примеры 12-34 - 12-51.

Примеры 12-34 - 12-51 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-33, исходя из прим. 3 или прим. 4. Можно использовать стандартные реагенты сочетания, например, такие как EDC/НОВt, TBUTU, NATU, T3P.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 12-34	(S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 492.14 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 12-35	(R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 492.17 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 12-36	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 560.02 t <sub>R</sub> 1.31
Прим. 12-37	(S)-4-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 520.35 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 12-38	1-(2-(3-аминооксетан-3-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 489.36 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-39	<i>трет</i> -бутил (S)-(1-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат	[M+1] <sup>+</sup> 563.20 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 12-40	1-(L-серил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 463.36 t <sub>R</sub> 0.72
Прим. 12-41	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 489.37 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 12-42	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-2-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 489.38 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-43	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-3-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 489.20 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-44	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(морфолин-3-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 503.37 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-45	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(морфолин-3-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 503.16 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-46	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 516.17 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 12-47	<i>трет</i> -бутил (2-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(2-метоксиэтил)карбамат	[M+1] <sup>+</sup> 619.29 t <sub>R</sub> 1.37
Прим. 12-48	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 519.40 t <sub>R</sub> 0.80
Прим. 12-49	<i>трет</i> -бутил (2-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(2-гидроксиэтил)карбамат	[M+1] <sup>+</sup> 605.18 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 12-50	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 505.34 t <sub>R</sub> 0.78
Прим. 12-51	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 536.14 t <sub>R</sub> 1.08

Пример 12-52: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К охлажденному льдом раствору прим. 3 (150 мг, 0.4 ммоль) и DIPEA (205 мкл, 1.2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют хлорацетил хлорид (48 мкл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают.

вают при к.т. в течение 18 ч и затем разбавляют с помощью EtOAc. Органический раствор промывают водой, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением сырого хлорацетамидного промежуточного соединения, которое используют как таковое на следующей стадии.

Стадия 2. Хлорацетамидное промежуточное соединение растворяют в MeCN (10 мл). Добавляют этаноламин (49 мкл, 0.80 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 мг, 1.6 ммоль) и реакционную смесь затем перемешивают при 65°C в течение 18 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Смесь разбавляют с помощью ДХМ (20 мл), промывают водой (10 мл) сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток затем очищают с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH 9:1) с получением прим. 12-52 в виде бледно-желтой пены (60 мг, выход 32%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.73 мин, [M+1]<sup>+</sup> 477.15.

Таблица 7. Примеры 12-53 - 12-60.

Примеры 12-53 - 12-60 синтезируют, используя методику, описанную выше для прим. 12-52, исходя из прим. 3.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 12-53	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 489.29 t <sub>R</sub> 0.77
Прим. 12-54	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.41 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-55	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(2-гидроксипропил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.38 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-56	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((S)-(2-гидроксипропил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.07 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-57	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(((1-гидроксициклопропил)метил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 503.38 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 12-58	(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.40 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-59	(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((S)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.40 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-60	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-((2-гидроксиэтил)амино)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 491.39 t <sub>R</sub> 0.74

Пример 12-61: Метил 4-(3-(2-изопропилфенил)-3-((2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-4-оксобутаноат и пример 12-62: 4-(3-(2-изопропилфенил)-3-((2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота.

Стадия 1. К раствору 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 1 (30 мг, 0.088 ммоль) и 4-метокси-4-оксобутановой кислоты (14.7 мг, 0.11 ммоль) добавляют НАТУ (40.3 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA (45 мкл, 0.26 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС), затем ее разбавляют насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные орг. экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением метил 4-(3-(2-изопропилфенил)-3-((2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-4-оксобутаноата прим. 12-61 (20 мг, выход 50%) в виде желтого масла. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.18 мин, [M+1]<sup>+</sup> 454.39; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.41 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.72 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.08-4.96 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.18 (d, J<sub>1</sub>=6.7 Гц, 3H), 1.12 (d, J<sub>1</sub>=6.7 Гц, 3H).

Стадия 2. 4-(3-(2-Изопропилфенил)-3-((2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-4-оксобутаноат (20 мг, 0.044 ммоль) растворяют в смеси MeOH/ТГФ 1:1 (1 мл) и обрабатывают 2 M Li-OH (45 мкл, 18.4 ммоль). Раствор перемешивают при к.т. в течение 2 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют водой, подкисляют до pH 1 с помощью бн. HCl и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением 4-(3-(2-изопропилфенил)-3-((2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановой кислоты прим. 12-62 в виде бледно-желтого масла (13 мг, выход 67%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.07 мин, [M+1]<sup>+</sup> 440.36; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (d, J=7.9 Гц,

1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.69 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.12 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Таблица 8. Примеры 12-63 - 12-114.

Примеры 12-63 - 12-114 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-62, исходя из прим. 2, прим. 3, прим. 4, прим. 5, прим. 6, прим. 7, прим. 8, или прим. 10. Можно использовать стандартные реагенты сочетания, например, такие как EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P. Реагенты - карбоновые кислоты являются коммерчески доступными или получены в соответствии с литературными протоколами. Если присутствует другая функциональная группа, требуется дополнительная стадия снятия защиты, такая как отщепление Вос с аминогруппы в кислой среде.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 12-63	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксопропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 462.01 t <sub>R</sub> 1.09
Прим. 12-64	1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.13 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 12-65	этил-3-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропанат	[M+1] <sup>+</sup> 518.21 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 12-66	3-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 490.21 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 12-67	метил 4-(3-((2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутанат	[M+1] <sup>+</sup> 482.42 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 12-68	4-(3-((2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 468.38 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 12-69	метил 4-(3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутанат	[M+1] <sup>+</sup> 474.13 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 12-70	4-(3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 460.41 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 12-71	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 475.97 t <sub>R</sub> 1.09
Прим. 12-72	метил 4-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутанат	[M+1] <sup>+</sup> 518.05 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 12-73	4-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 504.20 t <sub>R</sub> 1.15

Прим. 12-74	этил (E)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобут-2-еноат	$[M+1]^+$ 501.99 $t_R$ 1.29
Прим. 12-75	(E)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота	$[M+1]^+$ 474.13 $t_R$ 1.13
Прим. 12-76	этил (Z)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобут-2-еноат	$[M+1]^+$ 502.09 $t_R$ 1.24
Прим. 12-77	(Z)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота	$[M+1]^+$ 474.10 $t_R$ 1.17
Прим. 12-78	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 490.05 $t_R$ 1.13
Прим. 12-79	(S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 490.00 $t_R$ 1.13
Прим. 12-80	(R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 490.08 $t_R$ 1.13
Прим. 12-81	метил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	$[M+1]^+$ 518.01 $t_R$ 1.30
Прим. 12-82	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 504.19 $t_R$ 1.20
Прим. 12-83	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 518.02 $t_R$ 1.21
Прим. 12-84	4-(3-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 490.14 $t_R$ 1.14
Прим. 12-85	метил 4-(3-((2,6-диметоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	$[M+1]^+$ 498.15 $t_R$ 1.28
Прим. 12-86	4-(3-((2,6-диметоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 484.03 $t_R$ 1.17
Прим. 12-87	4-(3-((2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 508.02 $t_R$ 1.19
Прим. 12-88	1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклопропан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 502.32 $t_R$ 1.15

Прим. 12-89	1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклобутан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 516.00 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 12-90	(R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-метил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 490.35 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 12-91	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 504.32 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 12-92	метил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)бут-3-еноат	[M+1] <sup>+</sup> 502.07 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 12-93	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)бут-3-еновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.11 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 12-94	метил (1S,2R)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 502.34 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 12-95	(1S,2R)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.08 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 12-96	метил (1R,2S)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 502.17 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 12-97	(1R,2S)-2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.02 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 12-98	3-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)оксетан-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.08 t <sub>R</sub> 1.09
Прим. 12-99	2-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)оксетан-3-ил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.02 t <sub>R</sub> 1.09
Прим. 12-100	этил (S)-3-амино-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 505.19 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 12-101	(S)-3-амино-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 491.06 t <sub>R</sub> 1.19
Прим. 12-102	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-5-оксопентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 490.05 t <sub>R</sub> 1.10

Прим. 12-103	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-5-оксопентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.07 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 12-104	этил (R)-3-ацетокси-5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-5-оксопентаноат	[M+1] <sup>+</sup> 576.38 t <sub>R</sub> 1.26
Прим. 12-105	(R)-5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-гидрокси-5-оксопентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 506.09 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 12-106	бензил 2-(2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)этокси)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 626.09 t <sub>R</sub> 1.32
Прим. 12-107	2-(2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)этокси)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 536.00 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 12-108	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 514.19 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 12-109	бензил 2-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксопропокси)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 596.01 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 12-110	2-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксопропокси)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 506.35 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 12-111	этил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-дифтор-4-оксобутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 539.98 t <sub>R</sub> 1.32
Прим. 12-112	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-дифтор-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 512.05 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 12-113	этил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)азетидин-3-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 531.11 t <sub>R</sub> 0.81
Прим. 12-114	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)азетидин-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 503.16 t <sub>R</sub> 0.83

Пример 12-115: 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-дифтор-4-оксобутановая кислота.

4-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-дифтор-4-оксобутановую кислоту прим. 12-115 получают из гидрохлорида прим. 3 (50 мг, 0.12 ммоль) и 2,2-дифторянтарной кислоты (23 мг, 0.15 ммоль), следуя методике амидного сочетания, описанной для стадии 1, прим. 12-1: белое твердое вещество, 31 мг, выход 50%. ЖХМС-1: t<sub>R</sub> = 1.21 мин, [M+1]<sup>+</sup> 511.97. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ: 12.97 (s br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.52 (t, J=72.5 Гц, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.11 (d, J=9.3 Гц, 1H), 4.84 (d, J=9.4 Гц, 1H), 4.72 (d, J=10.2 Гц, 1H), 4.39 (d, J=10.2 Гц, 1H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.12 (t, J=6.4 Гц, 6H).

Пример 12-116: (R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксобутановая кислота.

(R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксобутановую кислоту прим. 12-116 получают из гидрохлорида прим. 3 (50 мг, 0.12 ммоль) и (R)-(-)-цитрамалевой кислоты (22 мг, 0.15 ммоль), следуя методике амидного сочетания, описанной для стадии 1, прим. 12-1: белое твердое вещество, 15 мг, выход 24%. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.10 мин, [M+1]<sup>+</sup> 506.03.

Пример 12-117: (S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксобутановая кислота.

(S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксобутановую кислоту прим. 12-117 получают из гидрохлорида прим. 3 (50 мг, 0.12 ммоль) и (S)-(-)-цитрамалевой кислоты (22 мг, 0.15 ммоль), следуя методике амидного сочетания, описанной для прим. 12-1 - стадия 1: бесцветное масло, 18 мг, выход 29%. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.11 мин, [M+1]<sup>+</sup> 506.38.

Пример 12-118: (2R,3R)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-

изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидрокси-4-оксобутановая кислота.

К раствору прим. 3 (20 мг, 0.05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ангидрид диацетил-L-винной кислоты (13 мг, 0.06 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (18 мкл, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин и затем концентрируют. Остаток растворяют в MeCN (1 мл) и обрабатывают с помощью NaOMe. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем гасят хлоридом аммония, концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-118 в виде масла (15 мг, выход 56%). ЖХМС-1:  $t_R=1.03$  мин,  $[M+1]^+$  508.11.

Пример 12-119: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутаноил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутаноил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-119 получают из прим. 12-71 (90 мг, 0.189 ммоль) и метансульфонамида (18 мг, 0.189 ммоль), следуя методике амидного сочетания, описанной для стадии 1, Прим. 12-1: 4 мг, выход 4%. ЖХМС-1:  $t_R=1.11$  мин,  $[M+1]^+$  553.09.

Пример 12-120: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-гидроксипентаноил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 12-11 (10 мг, 0.02 ммоль) в MeOH (0.5 мл) добавляют  $NaBH_4$  (10 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем гасят водой и экстрагируют с помощью ДХМ (2×10 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением прим. 12-120 (1.5 мг, выход 15%). ЖХМС-1:  $t_R=1.22$  мин,  $[M+1]^+$  530.21.

Пример 12-121: 2-(2-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксопропокси)этоксид)уксусная кислота.

К раствору прим. 12-51 (32 мг, 0.06 ммоль) в MeCN (5 мл) последовательно добавляют буферный раствор  $NaH_2PO_4$  (0.1 моль/л, 0.5 мл), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксильный радикал (TEMPO, 1 мг, 0.006 ммоль), водн. раствор хлорита натрия (80 г/л, 0.5 мл) и гипохлорит натрия (50 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь затем гасят насыщенным раствором сульфита натрия (2 мл) и летучие вещества упаривают. Остаток растворяют в 3 мл смеси ДМФА/MeCN (1:1) и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-121 в виде бежевого воска (14.7 мг, выход 45%). ЖХМС-1:  $t_R=1.08$  мин,  $[M+1]^+$  550.09.

Пример 12-122: 4-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота.

К раствору гидрохлорида прим. 3 (50 мг, 0.121 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТЕА (34 мкл, 0.243 ммоль) с последующим добавлением коммерчески доступного 2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1,3-диона, растворенного в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч и затем упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ 2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-122 в виде белого твердого вещества (41 мг, выход 62%). ЖХМС-1:  $t_R=1.13$  мин,  $[M+1]^+$  546.00.

Пример 12-123: 3-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота.

3-(2-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту Прим. 12-123 (12 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и коммерчески доступного 2,7-диоксаспиро[4.4]нонан-1,3-диона, следуя методике, описанной для прим. 12-122. ЖХМС-1:  $t_R=1.10$  мин,  $[M+1]^+$  531.97.

Пример 12-124: 4-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

4-(2-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту прим. 12-124 (43 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и коммерчески доступного гидрохлорида 8-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1,3-диона, следуя методике, описанной для прим. 12-122. ЖХМС-1:  $t_R=0.77$  мин,  $[M+1]^+$  559.10.

Пример 12-125: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-(метоксиамино)-3-оксопропаноил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 12-63 (60 мг, 0.13 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляют O-метилгидроксиламин (16 мг, 0.19 ммоль), DIPEA (67 мкл, 0.39 ммоль) и ТЗР в ДХМ (50%, 0.16 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 18 ч, концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-125 (48 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС-1:  $t_R=1.05$  мин,  $[M+1]^+$  491.13.

Пример 12-126: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-126 (7 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и 2-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты, следуя методике, описанной для прим. 12-

61. ЖХМС-1:  $t_R=1.06$  мин,  $[M+1]^+$  515.99;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 10.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.55 (d,  $J=7.4$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J=72.5$  Гц, 1H), 7.44 (dd,  $J_1=1.3$  Гц,  $J_2=7.8$  Гц, 1H), 7.40 (t,  $J=7.5$  Гц, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.89 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 4.65 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 4.58 (d,  $J=9.6$  Гц, 1H), 4.36 (d,  $J=10.1$  Гц, 1H), 4.05 (d,  $J=17.1$  Гц, 1H), 4.02 (d,  $J=17.1$  Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (d,  $J=6.7$  Гц, 3H), 1.10 (d,  $J=6.7$  Гц, 3H).

Пример 12-127: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-127 (22.5 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и (2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты, следуя методике, описанной для прим. 5 с ТЗР в качестве реагента сочетания. ЖХМС-1:  $t_R=1.07$  мин,  $[M+1]^+$  515.96;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.57 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J_1=0.9$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 7.27 (t,  $J=72.5$  Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.08 (s br, 1H), 4.70 (s br, 1H), 4.61 (s br, 2H), 4.30 (d,  $J=16.2$  Гц, 1H), 4.13-4.09 (m, 3H), 2.42-2.37 (m, 4H), 1.20 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.13 (d,  $J=6.5$  Гц, 3H).

Пример 12-128: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(сульфамойлглицил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(сульфамойлглицил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-128 (25 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и 2-(сульфамойламино)уксусной кислоты, следуя методике, описанной для прим. 5 с ТЗР в качестве реагента сочетания. ЖХМС-1:  $t_R=1.07$  мин,  $[M+1]^+$  512.30;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.52 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.41 (td,  $J=2.0$  Гц и  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26 (t,  $J=72.8$  Гц, 1H), 6.95 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 5.11-4.99 (s br, 1H), 4.84-4.67 (s br, 1H), 4.67-4.46 (s br, 2H), 3.97 (d,  $J=16.4$  Гц, 1H), 3.75 (d,  $J=16.4$  Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.20 (d,  $J=6.5$  Гц, 3H), 1.14 (d,  $J=6.5$  Гц, 3H).

Пример 12-129: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(1,1-диоксидотиетан-3-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-129 (21 мг, белое твердое вещество) получают из прим. 3 и 1,1-диоксида тиетан-3-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной для прим. 5 с EDC/HOBt в качестве реагентов сочетания. ЖХМС-1:  $t_R=1.15$  мин,  $[M+1]^+$  508.32.

Пример 12-130: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(N-гидроксиацетидамидо)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору гидрохлорида прим. 3 (300 мг, 0.73 ммоль) и DIPEA (822 мкл, 4.79 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C по каплям добавляют акрилоил хлорид (89 мкл, 1.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин (реакцию контролируют с помощью ЖХМС), затем разбавляют с помощью  $Et_2O$ , промывают раствором  $NaHCO_3$  (10 мл), сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением сырого акриламидного промежуточного соединения, которое очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением бесцветного стеклообразного соединения (259 мг, выход 83%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28 (t,  $J=72.6$  Гц), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 6.38 (dd,  $J_1=1.8$  Гц,  $J_2=17.0$  Гц, 1H), 6.28 (dd,  $J_1=10.3$  Гц,  $J_2=17.0$  Гц, 1H), 5.74 (dd,  $J_1=1.8$  Гц,  $J_2=10.3$  Гц, 1H), 5.13-5.04 (s br, 1H), 4.97-4.85 (br s, 1H), 4.79-4.75 (s br, 1H), 4.59-4.48 (s br, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.14 (d,  $J=6.5$  Гц, 3H).

Стадия 2. К раствору акриламидного промежуточного соединения (250 мг, 0.58 ммоль) и трет-бутил N-(бензилокси)карбамата (569 мг, 1.16 ммоль) в ДМФА добавляют  $CS_2CO_3$  (569 мг, 1.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 4 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС), затем разбавляют с помощью  $EtOAc$  (50 мл), промывают водой (20 мл) с последующей промывкой солевым раствором (20 мл) и сушат над  $MgSO_4$ . Органический раствор фильтруют, упаривают и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением трет-бутил (бензилокси)(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксипропил)карбамата в виде бесцветного воска (289 мг, выход 76%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.54 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (t,  $J=72.6$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 4.95-4.79 (m, 3H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.54-4.30 (m, 2H), 3.80 (t,  $J=7.3$  Гц, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.12 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H).

Стадия 3. трет-Бутил (бензилокси)(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3-оксипропил)карбамат (285 мг, 0.44 ммоль) подвергают условиям снятия Вос-защиты, описанным для прим. 4, с получением после преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) прим. 12-130 в виде белого твердого вещества (231 мг, выход 96%). ЖХМС-1:  $t_R=1.30$  мин,  $[M+1]^+$  553.40.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.39 (td,  $J_1=1.9$  Гц,  $J_2=7.8$  Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.27 (t,  $J=72.9$  Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 5.98 (s br, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 3H), 4.58-4.40 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.17 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.14 (d,  $J=6.6$  Гц, 3H).

Пример 12-131: 1-(3-(N-(бензилокси)ацетида)пропаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид и пример 12-132: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(N-гидроксиацетида)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

Стадия 1. К раствору N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(N-гидроксиацетида)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаида прим. 12-130 (225 мг, 0.41 ммоль) в ДХМ (7 мл) последовательно добавляют DIPEA (105 мкл, 0.61 ммоль) и  $As_2O_3$  (58 мкл, 0.61 ммоль). Раствор перемешивают при к.т. в течение 1.5 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС), затем концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением 1-(3-(N-(бензилокси)ацетида)пропаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаида прим. 12-131 в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 94%). ЖХМС-1:  $t_R=1.29$  мин,  $[M+1]^+$  595.26.

Стадия 2. 1-(3-(N-(бензилокси)ацетида)пропаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид (220 мг, 0.37 ммоль) подвергают условиям гидрирования, описанным для I-1.A, с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-132 в виде белого твердого вещества (114 мг, выход 60%). ЖХМС-1:  $t_R=1.08$  мин,  $[M+1]^+$  505.39;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.54 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.27 (t, J=72.5 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.05-4.85 (s br, 1H), 4.83-4.65 (s br, 1H), 4.63-4.44 (s br, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.5 Гц, 3H), 1.15 (d, J=6.1 Гц, 3H).

Пример 12-133: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-(гидроксиамино)пропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(бензилокси)карбамата (45 мг, 0.20 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляют NaN (60 мас.%, 9 мг, 0.22 моль) и полученную в результате смесь перемешивают при к.т. в течение 30 мин. Добавляют 1-(2-бромацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид (100 мг, 0.20 ммоль), полученный из прим. 3 и 2-бромацетилбромида в соответствии со стадией 1 прим. 12-52, и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем гасят водой (10 мл) и экстрагируют гексаном (50 мл и 2 x 10 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 12-133 в виде бежевого твердого вещества (65 мг, выход 51%). ЖХМС-1:  $t_R=1.45$  мин,  $[M+1]^+$  639.05.

Пример 12-134: 1-((бензилокси)глицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

Прим. 12-133 (60 мг, 0.09 ммоль) подвергают условиям снятия Вос-защиты, описанным для прим. 4, с получением после преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) прим. 12-134 в виде бежевого твердого вещества (30 мг, выход 59%). ЖХМС-1:  $t_R=1.31$  мин,  $[M+1]^+$  539.49.

Пример 12-135: 1-(N-ацетил-N-(бензилокси)глицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид и пример 12-136: 1-(N-ацетил-N-гидроксиглицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

Примеры прим. 12-135 и прим. 12-136 получают из прим. 12-134 в соответствии с методикой, описанной для прим. 12-131 и прим. 12-132.

Прим. 12-135: бежевое твердое вещество. ЖХМС-1:  $t_R=1.29$  мин,  $[M+1]^+$  581.58.

Прим. 12-136: белое твердое вещество. ЖХМС-1:  $t_R=1.07$  мин,  $[M+1]^+$  491.42;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.54 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.44-8.05 (s br, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.28 (t, J=65.3 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.98 (s br, 1H), 4.73 (s br, 1H), 4.58-4.48 (m, 3H), 4.36 (d, J=16.7 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 12-137: 1-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

1-(2-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид прим. 12-137 (11 мг, бесцветное масло) получают из прим. 3 и коммерчески доступной 1-ацетил-4-пиперидинуксусной кислоты, следуя методике, описанной для прим. 5, с EDC/HOBt в качестве реагентов сочетания. ЖХМС-1:  $t_R=1.15$  мин,  $[M+1]^+$  543.06.

Пример 12-138: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(пиперидин-4-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксаид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(пиперидин-4-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксаид прим. 12-138 (36 мг, бесцветное масло) получают из прим. 3 и коммерчески доступной 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты, следуя методике сочетания, описанной для прим. 5, и выполняя снятие Вос-защиты с помощью HCl в диоксане. ЖХМС-1:  $t_R=0.82$  мин,  $[M+1]^+$  501.49.

Пример 12-139: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксаид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-139 (16 мг, бесцветное масло) получают из прим. 3 и коммерчески доступного 2-бромэтилметилового эфира, следуя методике сочетания, описанной для прим. 11-67. ЖХМС-1:  $t_R=0.84$  мин,  $[M+1]^+$  559.12.

Пример 12-140: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 12-140 (16 мг, бесцветное масло) получают из Прим. 3 и коммерчески доступного 2-бромэтанола, следуя методике сочетания, описанной для прим. 11-67 ЖХМС-1:  $t_R=0.81$  мин,  $[M+1]^+$  454.29

Пример 12-141: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К суспензии N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(пиперидин-4-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамида прим. 12-138 (34 мг, 0.06 ммоль), 1-фтор-2-йодметана (22 мг, 0.13 ммоль) и В114NF (4 мг, 0.01 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (43.7 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в атмосфере азота в течение 16 ч. Для обеспечения полного превращения добавляют две другие порции 1-фтор-2-йодметана (22 мг, 0.13 ммоль) спустя 2 и 4 ч. Смесь упаривают и остаток распределяют между EtOAc и водой. Органическую фазу собирают, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 12-141 в виде бесцветного масла (29 г, выход 84%). ЖХМС-1:  $t_R=0.83$  мин,  $[M+1]^+$  547.03.

Пример 12-142: N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицин.

Пример 12-142 получают в соответствии с методикой, описанной для прим. 12-52, используя бром-ацетилбромид, сложный эфир аминокарбоновой кислоты (сложный метиловый эфир саркозина) и прим. 3. Желтое масло. ЖХМС-1:  $t_R=0.93$  мин,  $[M+1]^+$  505.30.

Пример 13-1: 2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)уксусная кислота.

Стадия 1. К раствору прим. 3 (90 мг, 0.239 ммоль) и ТЕА (100 мкл, 0.73 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляют сложный этиловый эфир хлорсульфонилуксусной кислоты (44.6 мг, 0.239 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением этил 2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)ацетата (43 мг, выход 34%). ЖХМС-2:  $t_R=1.16$  мин,  $[M+1]^+$  526.20.

Стадия 2. Раствор этил 2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)ацетата (43 мг, 0.082 ммоль) в смеси EtOH/ТГФ (1:1, 1 мл) обрабатывают 2н. водн. раствором LiOH (85 мл, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч и затем концентрируют. Остаток растворяют в воде. Полученный в результате раствор подкисляют до pH 1 с помощью 1н. водн. раствора HCl и затем экстрагируют с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением прим. 13-1 (41 мг, выход 100%). ЖХМС-1:  $t_R=1.19$  мин,  $[M+1]^+$  498.16;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.81-4.58 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Таблица 9. Примеры 13-2 - 13-27.

Примеры 13-2 - 13-27 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 13-1, исходя из прим. 3, прим. 4 или прим. 7. В случае сложного бензилового эфира, гидрирование выполняют в виде второй стадии с получением соответствующей карбоновой кислоты.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 13-2	метил 2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 539.93 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 13-3	2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 526.10 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 13-4	Бензил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 602.12 t <sub>R</sub> 1.39
Прим. 13-5	3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 512.20 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 13-6	метил 3-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)пропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 554.03 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 13-7	бензил 3-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)пропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 630.04 t <sub>R</sub> 1.43
Прим. 13-8	3-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 540.13 t <sub>R</sub> 1.20
Прим. 13-9	бензил 3-((3-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 588.02 t <sub>R</sub> 1.35
Прим. 13-10	3-((3-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 498.23 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 13-11	метил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2,2-диметилпропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 554.00 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 13-12	3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2,2-диметилпропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 539.98 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 13-13	этил 2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)циклопропил)ацетат	[M+1] <sup>+</sup> 566.58 t <sub>R</sub> 1.38
Прим. 13-14	2-(1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)циклопропил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 538.09 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 13-15	метил 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-	[M+1] <sup>+</sup> 568.07 t <sub>R</sub> 1.25

	изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)метил)оксетан-3-карбоксилат	
Прим. 13-16	3-(((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)метил)оксетан-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 554.00 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 13-17	4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)бутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 526.18 t <sub>R</sub> 1.16
Прим. 13-18	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пентаноат	[M+1] <sup>+</sup> 554.02 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 13-19	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 540.01 t <sub>R</sub> 1.19
Прим. 13-20	метил (E)-3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)акрилат	[M+1] <sup>+</sup> 524.44 t <sub>R</sub> 1.32
Прим. 12-21	(E)-3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)акриловая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 509.96 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 13-22	метил 4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-пиразол-5-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 564.16 t <sub>R</sub> 1.17
Прим. 13-23	4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 550.22 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 13-24	этил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 578.13 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 13-25	5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 550.10 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 13-26	метил 5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)изоксазол-3-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 565.04 t <sub>R</sub> 1.34
Прим. 13-27	3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)-3-метоксипропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 542.00 t <sub>R</sub> 1.20

Пример 13-28: 1-((3-((бензилокси)амино)-3-оксопропил)сульфонил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид и пример 13-29: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((3-(гидроксиамино)-3-оксопропил)сульфонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору 3-хлорсульфонилпропионил хлорида (полученного из 2-диоксида 1,2-оксатиолан-5-она: лит. US 6734184, Novartis AG) (28 мг, 0.15 ммоль) и ТЕА (39 мкл, 0.67 ммоль) в ДМФА добавляют О-бензилгидроксиламин (18.6 мг, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 5 мин и затем добавляют гидрохлорид прим. 3 (55 мг, 0.13 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 18 ч. Добавляют воду и реакционную смесь очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 13-28 в виде белого твердого вещества (12.5 мг, выход 15%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.28 мин, [M+1]<sup>+</sup> 618.10.

Стадия 2. Прим. 13-28 (12 мг, 0.02 ммоль) гидрируют в соответствии с методом, описанным для прим. 11-12, с получением прим. 13-29 в виде бледно-желтого масла (8 мг, выход 76%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.08 мин, [M+1]<sup>+</sup> 527.01; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8.29 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.57 (s, 0.25H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 0.25H), 7.06 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.64 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.47 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.45 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.61 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 13-30: 3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропан-1-сульфоновая кислота.

Гидрохлорид прим. 3 (50 мг) подвергают реакции с коммерчески доступным 3-(хлорсульфонил)пропан-1-сульфонил фторидом (32 мг), придерживаясь тех же условий, что и на стадии 1 прим. 13-1. Фторсульфонильный продукт (32 мг, 0.057 ммоль) затем гидролизуют 32% водн. раствором NaOH (1 мл) при 50°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения прим. 13-30, ко-

торое выделяют в соответствии с стадией 2 прим. 13-1 (19 мг, выход 28% за 2 стадии, масло). ЖХМС-1:  $t_R=1.35$  мин,  $[M+1]^+$  562.10;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.31 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.39 (dd,  $J_1=2.3$  Гц,  $J_2=14.1$  Гц, 1H), 7.38 (t,  $J=72.8$  Гц, 1H), 7.06 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.66 (d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 4.46 (d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.16 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Пример 14-1: 2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота.

Стадия 1. К раствору метилгликолята (500 мг, 1.18 ммоль) и ТЕА (2.34 мл, 16.7 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют N,N-дисулцинимидилкарбонат (1.56 г, 6.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, затем разбавляют с помощью EtOAc, промывают солевым раствором, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют с получением метил 2-(((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)карбонил)окси)ацетата (940 мг, выход 73%). Упомянутое соединение добавляют к раствору прим. 3 (50 мг, 0.133 ммоль) и DIPEA (57 мкл, 0.33 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, концентрируют и очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением 2-метокси-2-оксоэтил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата: 48 мг, выход 73%.

Стадия 2. 2-Метокси-2-оксоэтил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат (48 мг, 0.098 ммоль) растворяют в ТГФ (3 мл) и обрабатывают 2 М раствором LiOH (130 мкл). Реакционный раствор перемешивают при к.т. в течение 2 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют водой, подкисляют до pH 1 с помощью бн. HCl и два раза экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением прим. 14-1 в виде белого твердого вещества (24 мг, выход 51%). ЖХМС-1:  $t_R=1.18$  мин,  $[M+1]^+$  478.45.

Таблица 10. Примеры 14-2 - 14-14.

Примеры 14-2 - 14-14 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 14-1, исходя из прим. 3 или прим. 4.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 14-2	2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота	$[M+1]^+$ 520.12 $t_R$ 1.32
Прим. 14-3	2-((4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-	$[M+1]^+$ 506.07 $t_R$ 1.23

	1-карбонил)окси)уксусная кислота	
Прим. 14-4	(S)-2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 492.08 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 14-5	(R)-2-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 492.00 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 14-6	1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 520.08 t <sub>R</sub> 1.42
Прим. 14-7	1-(метоксикарбонил)циклопропил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 534.26 t <sub>R</sub> 1.32
Прим. 14-8	1-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 504.06 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 14-9	3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 534.26 t <sub>R</sub> 1.37
Прим. 14-10	3-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)-2,2-диметилпропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 520.17 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 14-11	(1-(метоксикарбонил)циклопропил)метил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 532.13 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 14-12	1-(((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.02 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 14-13	(3-(метоксикарбонил)оксетан-3-ил)метил 3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 548.09 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 14-14	3-(((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)метил)оксетан-3-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 534.10 t <sub>R</sub> 1.17

Пример 15-1: этил ((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)глицинат.

Пример 15-2: ((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)глицин.

Стадия 1. Раствор хлорсульфонил изоцианата (42 мкл, 0.48 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждают до 0°C и добавляют 2-бромэтанол (35 мкл, 0.48 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют этил 2-аминоацетат (52 мг, 0.48 ммоль) в ДХМ (1 мл) с последующим добавлением ТЕА (200 мкл, 1.43 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 35°C в течение 14 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМФА (1 мл) и добавляют к раствору прим. 3 (51 мг, 0.14 ммоль) и ТЕА (285 мкл, 2.05 ммоль) в ДМФА (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрируют и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 15-1 в виде не совсем белого твердого вещества (32 мг, выход 43%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.24 мин, [M+1]<sup>+</sup> 541.23; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.55 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (t, J<sub>HF</sub>=72.5 Гц, 1H), 7.27 (dd, J<sub>1</sub>=0.9 Гц, J<sub>2</sub>=7.8 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.25 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.44-2.36 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Стадия 2. Раствор прим. 15-1 (28 мг, 0.052 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (1:1, 1 мл) обрабатывают 2н. водн. раствором LiOH (104 мкл, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 18 ч и органические растворители затем упаривают. Остаток растворяют в воде. Полученный в результате раствор подкисляют до pH 1 с помощью 1н. водн. раствора HCl и затем экстрагируют с помощью EtOAc

(3×10 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением прим. 15-2 в виде желтого масла (26 мг, выход 98%). ЖХМС-1:  $t_R=1.13$  мин,  $[M+1]^+$  513.10;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.56 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27 (t,  $J_{HF}=72.5$  Гц, 1H), 7.25 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 6.98 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.45-2.34 (m, 4H), 1.15 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Пример 15-3: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(N-(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. Раствор хлорсульфонил изоцианата (12 мкл, 0.14 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждают до 0°C и добавляют 2-бромэтанол (10 мкл, 0.13 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют прим. 3 (57 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (2 мл) с последующим добавлением ТЕА (78 мкл, 0.55 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1.5 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением сырого N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)сульфонил)азетидин-3-карбоксамид. ЖХМС-2:  $t_R=1.12$  мин,  $[M+1]^+$  525.14.

Стадия 2. N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)сульфонил)азетидин-3-карбоксамид (70 мг, 0.13 ммоль) растворяют в EtOH (1 мл) и добавляют 6 н. NaOH (0.4 мл, 2.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и затем разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ (3×20 мл). Органические экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением прим. 15-3 в виде бежевого твердого вещества (32 мг, выход за 2 стадии 44%). ЖХМС-1:  $t_R=1.12$  мин,  $[M+1]^+$  499.10.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.40-7.34 (s, 2H), 7.26 (t,  $J=71.8$  Гц, 1H), 7.25 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 6.94 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (t,  $J=4.8$  Гц, 2H), 3.37 (t,  $J=4.8$  Гц, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.15 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Пример 15-4: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(N-(2-фторэтил)сульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(N-(2-фторэтил)сульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 15-4 (3.5 мг, желтое твердое вещество) получают из прим. 3 и коммерчески доступного 2-фторэтиламина, следуя методике, описанной для прим. 15-3. ЖХМС-1:  $t_R=1.10$  мин,  $[M+1]^+$  501.00.

Пример 15-5: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 3 (50 мг, 0.12 ммоль) и ТЕА (51 мкл, 0.36 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют сульфамид (12 мг, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч и затем упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (преп-ВЭЖХ 2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 15-5 в виде белого твердого вещества (35 мг, выход 63%). ЖХМС-1:  $t_R=1.14$  мин,  $[M+1]^+$  455.39;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72-4.59 (m, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 4H), 1.15 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Таблица 11. Примеры 15-6 - 15-18.

Примеры 15-6 - 15-18 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 15-5, исходя из прим. 1, прим. 2, прим. 3, прим. 6, прим. 7, прим. 8 или прим. 9, которые подвергают реакции с сульфамидом или моноалкилсульфамидами.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 15-6	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 441.13 t <sub>R</sub> 1.06
Прим. 15-7	N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 434.99 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 15-8	N-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 449.15 t <sub>R</sub> 1.17
Прим. 15-9	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метилсульфамоил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 469.21 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 15-10	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(N-этилсульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 483.11 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 15-11	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-пропилсульфамоил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 496.99 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 15-12	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-изопропилсульфамоил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 497.00 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 15-13	1-(N-циклопропилсульфамоил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 495.00 t <sub>R</sub> 1.26
Прим. 15-14	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(сульфамоиламино)этил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 498.29 t <sub>R</sub> 0.72
Прим. 15-15	N-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 459.13 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 15-16	3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 419.05 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 15-17	N-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 433.34 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 15-18	N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 447.14 t <sub>R</sub> 1.28

Пример 16-1: 1-(N-ацетилсульфамоил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид.

Смесь прим. 15-5 (35 мг, 0.08 ммоль) NMM (85 мкл, 0.08 ммоль) и DMAP (1 мг, 0.008 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждают во льду и добавляют ангидрид уксусной кислоты (5 капель). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и гасят с помощью MeOH. Смесь упаривают досуха и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 16-1 в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 47%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.17 мин, [M+1]<sup>+</sup> 497.01; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.60 (s br, 1H), 8.53 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.26 (t, J=72.5 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.02-4.84 (m, 2H), 4.76-4.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Таблица 12. Примеры 16-2 - 16-5.

Примеры 16-2 - 16-5 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 16-1, исходя из прим. 12-4, прим. 12-5, прим. 12-8 или прим. 15-6.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 16-2	1-(N-ацетилсульфамоил)-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 483.00 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 16-3	1-(2-(N-ацетилсульфамоил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 539.41 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 16-4	1-(3-(N-ацетилсульфамоил)пропаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 553.48 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 16-5	1-(N-(N-ацетилсульфамоил)-N-метилглицил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 568.03 t <sub>R</sub> 1.14

Пример 17-1: метил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-3-метилбутаноат; пример 17-2: 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-3-метилбутановая кислота.

#### Метод А.

Стадия 1. К раствору гидрохлорида прим. 3 (35 мг, 0.085 ммоль) и ТЕА (24 мкл, 0.17 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляют метил 3-изоцианато-3-метилбутаноат (15 мг, 0.085 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС) и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 17-1 в виде белого твердого вещества (37.5 мг, выход 83%); ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.30 мин, [M+1]<sup>+</sup> 533.44; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.57 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30 (t, J<sub>H-F</sub>=72.6 Гц, 1H), 7.28 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.48-4.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.15 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Стадия 2. Раствор прим. 16-1 (33 мг, 0.063 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (1:3, 4 мл) обрабатывают 2н. водн. раствором LiOH (1 мл, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 5 ч и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением прим. 17-2 в виде белого твердого вещества (23 мг, выход 71%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.16 мин, [M+1]<sup>+</sup> 519.40; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.52 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.24 (t, J<sub>H-F</sub>=72.6 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.98-5.78 (m, 1H), 4.74-4.50 (m, 2H), 4.50-4.27 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.39 (qt, J=6.1 Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.12 (d, J=6.1 Гц, 6H).

Пример 17-3: N1-((1H-имидазол-4-ил)метил)-N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-карбоксамид.

#### Метод В.

К раствору C-(1H-имидазол-4(5)-ил)-метиламина.2HCl (46 мг, 0.34 ммоль, 2.5 экв.) в MeCN (2 мл), добавляют бис(2,2,2-трифторэтил) карбонат (52 мкл, 0.34 ммоль 2.5 экв.) и DIPEA (142 мкл, 0.82 ммоль, 6 экв.). Полученную в результате смесь нагревают при 75°C в течение 2 ч и затем дают охладиться до к.т. Добавляют раствор прим. 4 (55 мг, 0.14 ммоль) и DBU (6 мкл, 0.04 ммоль, 0.3 экв.) в MeCN (1 мл) и смесь нагревают при 75°C в течение ночи. Затем добавляют ДХМ (20 мл) и органический раствор промывают водой (10 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 17-3 в виде не совсем белого твердого вещества (17.6 мг, выход 25%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.79 мин, [M+1]<sup>+</sup> 527.35; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.46 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.27 (t, J<sub>H-F</sub>=72.5 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.60-6.32 (s br, 1H), 5.51 (t, J=5.0 Гц, 1H), 4.34 (d, J=5.1 Гц, 2H), 3.73-3.60 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 6H).

#### Таблица 13. Примеры 17-4 - 17-24.

Примеры 17-4 - 17-24 синтезируют, используя либо метод А, либо В, описанные для прим. 17-2 и прим. 17-3 соответственно, исходя из прим. 3 или прим. 4. В случае метода В, бис(2,2,2-трифторэтил) карбонат может быть заменен на CDI.

Пример	Название	метод	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 17-4	(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)глицин	А	[M+1] <sup>+</sup> 477.00 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 17-5	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)пропановая кислота	А	[M+1] <sup>+</sup> 491.17 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 17-6	метил (3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-L-валинат	В	[M+1] <sup>+</sup> 533.02 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 17-7	(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-L-валин	В	[M+1] <sup>+</sup> 519.12 t <sub>R</sub> 1.19
Прим. 17-8	метил (3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-L-аланинат	В	[M+1] <sup>+</sup> 505.02 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 17-9	(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-L-аланин	В	[M+1] <sup>+</sup> 491.06 t <sub>R</sub> 1.10

Прим. 17-10	этил 1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)циклопропан-1-карбоксилат	B	[M+1] <sup>+</sup> 531.10 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 17-11	1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота	B	[M+1] <sup>+</sup> 503.47 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 17-12	этил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2-метилпропаноат	B	[M+1] <sup>+</sup> 533.15 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 17-13	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2-метилпропановая кислота	B	[M+1] <sup>+</sup> 505.48 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 17-14	метил 1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)метилциклопропан-1-карбоксилат	B	[M+1] <sup>+</sup> 531.09 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 17-15	1-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)метилциклопропан-1-карбоновая кислота	B	[M+1] <sup>+</sup> 517.09 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 17-16	метил 3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилпропаноат	B	[M+1] <sup>+</sup> 533.13 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 17-17	3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилпропановая кислота	B	[M+1] <sup>+</sup> 519.03 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 17-18	метил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилбутаноат	B	[M+1] <sup>+</sup> 547.24 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 17-19	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)-2,2-диметилбутановая кислота	B	[M+1] <sup>+</sup> 533.06 t <sub>R</sub> 1.17
Прим. 17-20	N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 447.00 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 17-21	2-(4-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксамидо)этил метакрилат	A	[M+1] <sup>+</sup> 559.27 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 17-22	N4-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-N1-(2-гидроксиэтил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1,4-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 491.21 t <sub>R</sub> 1.09
Прим. 17-23	метил (3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-D-аланинат	B	[M+1] <sup>+</sup> 505.01 t <sub>R</sub> 1.18
Прим. 17-24	(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)-D-аланин	B	[M+1] <sup>+</sup> 491.03 t <sub>R</sub> 1.10

Пример 17-25: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(пиперазин-1-карбонил)азетидин-3-карбоксамид.

Раствор гидрохлорида прим. 3 (30 мг, 0.07 ммоль) и ТЕА (30 мкл, 0.22 ммоль) в ДМФА (1 мл) под аргоном охлаждают до 0°C, после чего добавляют раствор трет-бутил 4-(карбонохлоридоил)пиперазин-1-карбоксилата (24.8 мг, 0.09 ммоль) в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем гасят водой (0.5 мл). Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) приводит к получению трет-бутил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (42 мг, выход 98 %). ЖХМС-1:  $t_R=1.37$  мин,  $[M+1]^+$  588.02. трет-Бутил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (40 мг) затем обрабатывают ТФУ, как описано для прим. 4, с получением указанного в заголовке соединения прим. 17-25 в виде желтого твердого вещества (27 мг, 80%). ЖХМС-1:  $t_R=0.76$  мин,  $[M+1]^+$  488.40.

Пример 17-26: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метилпиперазин-1-карбонил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метилпиперазин-1-карбонил)азетидин-3-карбоксамид прим. 17-26 получают из 4-метил-1-пиперазинкарбонилхлорида в соответствии с методикой, описанной для прим. 17-25. Белое твердое вещество. ЖХМС-1:  $t_R=0.77$  мин,  $[M+1]^+$  502.18.

Пример 17-27: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид прим. 16-27 получают из 4-морфолинкарбонилхлорида в соответствии с методикой, описанной для прим. 16-25. Белое твердое вещество. ЖХМС-1:  $t_R=1.19$  мин,  $[M+1]^+$  489.10.

Пример 18-1: Метил 6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)никотинат и пример 18-2: 6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)никотиновая кислота.

#### Метод С.

Стадия 1. Гидрохлорид прим. 3 (30 мг, 0.073 ммоль), метил 6-хлорпиридин-3-карбоксилат (28.7 мг, 0.164 ммоль, 2.2 экв.) и  $CS_2CO_3$  (53 мг, 0.164 ммоль, 2.2 экв.) суспендируют в DMA и смесь перемешивают при 90°C в течение 18 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Смесь охлаждают до к.т., добавляют с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывают водой и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением прим. 17-1 в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 50%). ЖХМС-1:  $t_R=1.36$  мин,  $[M+1]^+$  511.31;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.83-8.82 (m, 1H), 8.58 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.06 (dd,  $J_1=2.2$  Гц,  $J_2=8.8$  Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.28 (t,  $J_{H-F}=72.5$  Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.37 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.67-4.51 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Стадия 2. Раствор прим. 18-1 (18 мг, 0.035 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (1:1, 1 мл) обрабатывают 2 н. раствором LiOH (0.088 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 18 ч и органические растворители затем упаривают. Остаток растворяют в воде. Полученный в результате раствор подкисляют до pH 1 с помощью 1н. водн. раствора HCl и затем экстрагируют с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают с получением прим. 18-2 в виде бесцветного масла (14 мг, выход 80%). ЖХМС-1:  $t_R=1.21$  мин,  $[M+1]^+$  497.35;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.86 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.56 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.14 (dd,  $J_1=1.6$  Гц,  $J_2=8.9$  Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (t,  $J_{H-F}=72.6$  Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.45 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.14-4.93 (s br, 2H), 4.85-4.57 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Пример 18-3: 6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиколиновая кислота.

#### Метод D.

К раствору гидрохлорида прим. 3 (52 мг, 0.126 ммоль) в толуоле (2 мл), добавляют этил-6-бромпиколинат (43.6 мг, 0.189 ммоль, 1.5 экв.), NaOtBu (36 мг, 0.379 ммоль, 3 экв.),  $Pd_2(dba)_3$  (11.6 мг, 0.013 ммоль, 0.1 экв.) и BINAP (16.2 мг, 0.025 ммоль, 0.2 экв.). Полученную в результате смесь дегазируют и нагревают при 110°C в течение ночи. Реакцию гасят 2н. водн. HCl (10 мл) и смесь разбавляют с помощью EtOAc. Фазы разделяют. Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH: 9/1) с получением прим. 18-3 в виде желтого твердого вещества (10 мг, выход 17%). ЖХМС-1:  $t_R=1.22$  мин,  $[M+1]^+$  497.34;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.57 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.58 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.27 (t, J=70.5 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.67 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.03-4.78 (m, 2H), 4.69-4.40 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Гц, 6H).

Таблица 14. Примеры 18-4 - 18-33.

Примеры 18-4 - 18-33 синтезируют в соответствии с методом С или методом D, описанными для прим. 18-2 и прим. 18-3 соответственно, исходя из прим. 3 или прим. 7.

Пример	Название	Метод	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 18-4	метил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 512.18 t <sub>R</sub> 1.36
Прим. 18-5	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.09 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 18-6	метил 6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 512.38 t <sub>R</sub> 1.22
Прим. 18-7	6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.35 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 18-8	метил 5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 512.21 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 18-9	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.48 t <sub>R</sub> 1.20
Прим. 18-10	этил 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 526.28 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 18-11	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.08 t <sub>R</sub> 0.95
Прим. 18-12	метил 6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 512.37 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 18-13	6-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.35 t <sub>R</sub> 1.00
Прим. 18-14	этил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 526.38 t <sub>R</sub> 1.38
Прим. 18-15	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 498.34 t <sub>R</sub> 1.25

Прим. 18-16	метил 1-(5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат	D	[M+1] <sup>+</sup> 552.23 t <sub>R</sub> 1.31
Прим. 18-17	1-(5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота	D	[M+1] <sup>+</sup> 538.31 t <sub>R</sub> 1.32
Прим. 18-18	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-фторпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 471.40 t <sub>R</sub> 1.34
Прим. 18-19	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 471.01 t <sub>R</sub> 0.84
Прим. 18-20	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 472.40 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 18-21	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 457.98 t <sub>R</sub> 1.19
Прим. 18-22	1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 478.38 t <sub>R</sub> 1.35
Прим. 18-23	1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 464.30 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 18-24	1-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 479.16 t <sub>R</sub> 1.33
Прим. 17-25	1-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 465.00 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 18-26	1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 502.00 t <sub>R</sub> 1.39
Прим. 18-27	этил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 515.46 t <sub>R</sub> 1.36
Прим. 18-28	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 487.08 t <sub>R</sub> 1.21
Прим. 18-29	этил 2-(3-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 500.98 t <sub>R</sub> 1.29
Прим. 18-30	2-(3-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 473.21 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 18-31	этил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-5-карбоксилат	C	[M+1] <sup>+</sup> 515.13 t <sub>R</sub> 1.36
Прим. 18-32	2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-5-карбоновая кислота	C	[M+1] <sup>+</sup> 487.01 t <sub>R</sub> 1.20
Прим. 18-33	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	C	[M+1] <sup>+</sup> 471.99 t <sub>R</sub> 1.40

Пример 18-34. N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпи-

римидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Прим. 18-26 (65 мг, 0.129 ммоль) подвергают условиям гидрирования, описанным для I-1.А, с получением N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид. Прим. 18-34 в виде белого твердого вещества (53 мг, выход 83%). ЖХМС-1:  $t_R=0.84$  мин,  $[M+1]^+$  468.38;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.56 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 8.16 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J=1.3$  Гц, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (t,  $J_{HF}=73.5$  Гц 1H), 6.93 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 6.15 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 5.00-4.76 (m, 2H), 4.64-4.45 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Пример 18-35: метил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат и пример 18-36: 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота.

Стадия 1. Смесь гидрохлорида прим. 3 (100 мг, 0.243 моль), сложного метилового эфира 2-бром-3-метил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты (56 мг, 0.243 ммоль), DIPEA (83 мкл, 0.486 ммоль), 18-краун-6 (1.29 г, 4.86 ммоль) и CsF (38 мг, 0.243 ммоль) нагревают до 120°C в течение ночи. Смесь затем упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) с получением метил 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата прим. 18-35 (20 мг, 16%) в виде желтого масла. ЖХМС-1:  $t_R=1.16$  мин,  $[M+1]^+$  514.19.

Стадия 2. Прим. 18-35 (20 мг, 0.039 ммоль) омыляют в соответствии с методикой, описанной для прим. 12-62, с получением прим. 18-36 (13 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-1:  $t_R=0.98$  мин,  $[M+1]^+$  500.00.

Пример 19: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-гидроксиоксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид].

К раствору прим. 3 (80 мг, 0.21 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют хлорацетил изоцианат (19 мкл, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при к.т. (протекание реакции контролируют с помощью ЖХМС). Смесь выливают в воду и экстрагируют с помощью ДХМ (2×15 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ТГФ (4 мл) и добавляют DBU (72 мкл, 0.48 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч, затем выливают в 1н. водн. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением прим. 19 в виде бесцветного масла (72 мг, выход 65%). ЖХМС-1:  $t_R=1.11$  мин,  $[M+1]^+$  459.21;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.96 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 5.10-4.89 (m, 2H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.17 (dd,  $J_1=6.7$  Гц,  $J_2=11.7$  Гц, 6H).

Пример 20: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-тетразол-5-ил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 11-6 (32 мг, 0.08 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляют хлорид аммония (6.4 мг, 0.12 ммоль) и азид натрия (7.8 мг, 0.12 ммоль) при к.т. Смесь затем нагревают до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вводят в преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 20 в виде белого твердого вещества (24 мг, выход 68%).

ЖХМС-1:  $t_R=1.12$  мин,  $[M+1]^+$  444.42;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.42 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 4 H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.77 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 4.91-4.65 (m, 2H), 4.58-4.35 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.00 (d,  $J=6.4$  Гц, 6H).

Пример 21: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-гидрокси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-3-карбоксамид].

К этанольному раствору (1 мл) прим. 11-6 (41 мг, 0.102 ммоль) добавляют гидрохлорид гидроксиламина (11 мг, 0.158 ммоль) и ТЕА (36 мкл, 0.258 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждают, концентрируют в вакууме, растворяют в EtOAc, промывают водой, сушат над  $MgSO_4$  и снова концентрируют в вакууме. Сырое вещество повторно растворяют в MeCN (2 мл) и добавляют CDI (21 мг, 0.129 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C в течение 2 ч, затем охлаждают и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-3) приводит к получению указанного в заголовке соединения прим. 21 в виде белого твердого вещества (37 мг, выход 79%). ЖХМС-1:  $t_R=1.16$  мин,  $[M+1]^+$  460.04;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO$ )  $\delta$ : 12.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J_{HF}=72.5$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.64 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 4.40 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.11 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Пример 22: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((5-гидрокси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид [таутомерная форма: N-(2-(дифторметокси)-6-

метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)азетидин-3-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединения прим. 22 получают из прим. 10-48 в соответствии с методом, описанным для прим. 21. Желтое твердое вещество. ЖХМС-1:  $t_R=1.11$  мин,  $[M+1]^+$  474.34.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.53 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (t,  $J=72.6$  Гц, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 6.94 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.15 (d,  $J=6.5$  Гц, 6H).

Пример 23: 3-(2-циклопропилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

3-(2-Циклопропилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 23 получают из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид и сложного пинаколового эфира циклопропилбороновой кислоты в соответствии с методом, описанным для прим. 1. Бесцветное масло. ЖХМС-1:  $t_R=0.71$  мин,  $[M+1]^+$  374.23.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.62 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.37 (t,  $J=72.9$  Гц, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J_1=3.5$  Гц,  $J_2=5.6$  Гц, 1H), 6.99 (dd,  $J_1=3.5$  Гц,  $J_2=5.6$  Гц, 1H), 6.94 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.37 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 4.29 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).

Пример 24: 3-(2-циклобутилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид (200 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (2 мл), дегазированном аргоном, добавляют (dppr)NiCl<sub>2</sub> (5.6 мг, 0.01 ммоль). Затем по каплям добавляют 0.5M бромид циклобутилцинка в ТГФ (2.7 мл, 1.38 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение ночи. Смесь затем гасят водой и добавляют NaHCO<sub>3</sub>. Водный раствор экстрагируют с помощью EtOAc (2×60 мл). Органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением 1-бензгидрил-3-(2-циклобутилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид в виде бесцветного масла (115 мг, выход 60%). ЖХМС-2:  $t_R=1.09$  мин,  $[M+1]^+$  554.36.

Стадия 2. 3-(2-циклобутилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 24 получают из 1-бензгидрил-3-(2-циклобутилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид в соответствии с условиями гидрирования, описанными для прим. 1. Бежевое твердое вещество (10 мг, выход 73%). ЖХМС-1:  $t_R=0.74$  мин,  $[M+1]^+$  388.31.

Пример 25: 3-(2-циклопентилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

1-Бензгидрил-3-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 25 получают из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид и циклопентен-1-илбороновой кислоты в соответствии с методом, описанным для прим. 1. Бесцветное масло. ЖХМС-1:  $t_R=0.78$  мин,  $[M+1]^+$  402.37.

Пример 26: 3-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

1-Бензгидрил-3-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид (50 мг, 0.09 ммоль), полученный в соответствии с путем синтеза, описанным для прим. 1, растворяют в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл). Добавляют 1-хлорэтил хлорформиат (14 мкл, 0.133 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в микроволновой печи (175 Ватт) при 80°C в течение 8 ч (образование промежуточного соединения 1-хлорэтил 3-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата контролируют с помощью ЖХМС). Затем добавляют MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 30 мин и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением прим. 26 в виде бледно-желтого масла (36 мг, выход 100%). ЖХМС-1:  $t_R=0.76$  мин,  $[M+1]^+$  400.35.

Пример 27: 3-(2-циклогексилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

3-(2-Циклогексилфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 27 получают из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид и циклогексен-1-илбороновой кислоты в соответствии с методом, описанным для прим. 1. Бесцветное масло. ЖХМС-1:  $t_R=0.82$  мин,  $[M+1]^+$  416.27.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.59 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (t,  $J=72.8$  Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.32 (br s, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 4H).

Пример 28: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 28 можно получить из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-(дифторметокси)-6-

метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид и сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты в соответствии с методом, описанным для прим. 1. ЖХМС-1:  $t_R=0.62$  мин,  $[M+1]^+$  418.22.

Пример 29: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-пропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-пропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 29 получают путем гидрирования прим. 23 в соответствии с методом, описанным для прим. 1. ЖХМС-1:  $t_R=0.72$  мин,  $[M+1]^+$  376.10.

Пример 30: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфоамил-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфоамил-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 30 получают из прим. 28 в соответствии с методом, описанным для прим. 15-5. ЖХМС-1:  $t_R=1.00$  мин,  $[M+1]^+$  497.13.

Таблица 15. Примеры 31-1 - 31-7.

Примеры 31-1 - 31-7 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-61 и прим. 12-62, исходя из прим. 23, прим. 24, прим. 25, прим. 27, прим. 28 или прим. -29.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 31-1	4-(3-(2-циклопропилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 502.04 $t_R$ 1.16
Прим. 31-2	4-(3-(2-циклобутилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 516.00 $t_R$ 1.23
Прим. 31-3	4-(3-(2-циклопентилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 530.03 $t_R$ 1.28
Прим. 31-4	4-(3-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 528.00 $t_R$ 1.25
Прим. 31-5	4-(3-(2-циклогексилфенил)-3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 544.39 $t_R$ 1.32
Прим. 31-6	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 546.12 $t_R$ 1.06
Прим. 31-7	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-пропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 504.13 $t_R$ 1.21

Пример 32: 2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота.

2-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновую кислоту Прим. 32 получают из прим. 28, следуя методике, описанной для прим. 18-28 (бежевое твердое вещество). ЖХМС-1:  $t_R=1.06$  мин,  $[M+1]^+$  528.98.

Пример 33: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-6-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-6-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 33 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин I-1.С и промежуточного соединения I-7, следуя методике, описанной для прим. 1 (бесцветное масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.73$  мин,  $[M+1]^+$  390.35.

Пример 34: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-5-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-5-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 34 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин I-1.С и промежуточного соединения I-8, следуя методике, описанной для прим. 1 (бесцветное масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.77$  мин,  $[M+1]^+$  390.02;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.60 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.33 (t, J=72.8 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Гц,

1H), 7.22 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.34 (m, 4H), 2.45-2.33 (m, 7H), 1.13 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Пример 35: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-4-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-4-метилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 35 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C и промежуточного соединения I-9, следуя методике, описанной для прим. 1 (бесцветное масло). ЖХМС-1:  $t_R=0.77$  мин,  $[M+1]^+$  389.97.

Пример 36: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 36 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C и промежуточного соединения I-10, следуя методике, описанной для прим. 1 (белое твердое вещество). ЖХМС-1:  $t_R=0.71$  мин,  $[M+1]^+$  394.14.

Пример 37: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 37 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C и промежуточного соединения I-11, следуя методике, описанной для прим. 1. ЖХМС-1:  $t_R=0.73$  мин,  $[M+1]^+$  394.32.

Пример 38: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-5-метоксифенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропил-5-метоксифенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 38 получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.C и промежуточного соединения I-12, следуя методике, описанной для прим. 1. ЖХМС-1:  $t_R=0.74$  мин,  $[M+1]^+$  406.35.

Таблица 16. Примеры 39-1 - 39-6.

Примеры 39-1 - 39-6 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-61 и прим. 12-62, исходя из прим. 33, прим. 34, прим. 35, прим. 36, прим. 37 или прим. 38.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 39-1	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропил-6-метилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 518.05 $t_R$ 1.26
Прим. 39-2	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропил-5-метилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 518.06 $t_R$ 1.26
Прим. 39-3	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропил-4-метилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 518.23 $t_R$ 1.23
Прим. 39-4	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 522.18 $t_R$ 1.20
Прим. 39-5	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 522.00 $t_R$ 1.20
Прим. 39-6	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропил-5-метоксифенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	$[M+1]^+$ 534.01 $t_R$ 1.21

Пример 40: 2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этокси)-2-метилпропановая кислота.

2-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)этокси)-2-метилпропановую кислоту прим. 40 получают из прим. 3 и метил 2-метил-2-(2-оксоэтокси)пропаноата (получение раскрыто в WO 2017177004), в соответствии с реакцией восстановительного аминирования, как описано для прим. 11-17. Функциональную группу сложного метилового эфира затем гидролизуют в основных условиях, используя 2н. LiOH. ЖХМС-1:  $t_R=0.84$  мин,  $[M+1]^+$  516.12.

Пример 41: 4-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфе-

нил)азетидин-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота.

4-((3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-циклогексан-1-карбоновую кислоту прим. 41 получают из прим. 3 и коммерчески доступного сложного этилового эфира 4-формилциклогексанкарбоновой кислоты в соответствии с реакцией восстановительного аминирования, как описано для прим. 11-17. Функциональную группу сложного этилового эфира затем гидролизуют в основных условиях, используя 2 н. LiOH. ЖХМС-1:  $t_R=0.82$  мин,  $[M+1]^+$  516.30.

Примеры 42 - 48 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-142.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 42	N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-пропилглицин	$[M+1]^+$ 533.33 $t_R$ 0.99
Прим. 43	N-циклопропил-N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)глицин	$[M+1]^+$ 531.31 $t_R$ 1.15
Прим. 44	3-((2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)пропановая кислота	$[M+1]^+$ 505.31 $t_R$ 0.80
Прим. 45	3-((2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2,2-диметилпропановая кислота	$[M+1]^+$ 533.07 $t_R$ 0.88
Прим. 46	1-(((2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 530.96 $t_R$ 0.83
Прим. 47	3-((2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-3-метилбутановая кислота	$[M+1]^+$ 533.33 $t_R$ 0.89
Прим. 48	1-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 545.32 $t_R$ 0.80

Пример 49: (R)-2-амино-5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-5-оксопентановая кислота.

(R)-2-амино-5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-5-оксопентановую кислоту прим. 49 (51 мг, бежевое твердое вещество) получают из прим. 3 и коммерчески доступного Вос-D-Glu-OtBu, следуя методике, описанной для прим. 12-63 - 12-114. ЖХМС-1:  $t_R=0.89$  мин,  $[M+1]^+$  487.08.

Примеры 50 - 52.

Примеры 50-52 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 12-62, исходя из прим. 3.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 50	(1S,4S)-4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 530.11 $t_R$ 1.22
Прим. 51	(1S,3R)-3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 529.97 $t_R$ 1.19
Прим. 52	4-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 543.97 $t_R$ 1.20

Пример 53: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3,3-диметил-4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3,3-диметил-4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид прим. 53 получают по реакции прим. 11-31 (20 мг, 0.038 ммоль) с DCC (10 мг, 0.049 ммоль) и метансульфонамидом (14 мг, 0.15 ммоль) в ДХМ (5 мл), в присутствии DMAP (6.5 мг, 0.053 ммоль). Белое твердое вещество (10 мг, выход 45%). ЖХМС-1:  $t_R=0.84$  мин,

[M+1]<sup>+</sup> 567.08.

Таблица 17. Примеры 54-58.

Примеры 54-58 получают в соответствии с методикой, описанной для прим. 12-142, используя бром-ацетилбромид, сложный эфир аминокислоты и прим. 3. Альтернативно этот тип производных можно получить из [(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты и прим. 3 с последующим снятием Вос-защиты и нуклеофильным замещением на метилбром-ацетате. Полностью готовую боковую цепь также можно собрать перед сочетанием с прим. 3. Например, N-этил-N-(2-метокси-2-оксоэтил)глицин получают из коммерчески доступного N-(трет-бутоксикарбонил)-N-этилглицина, который подвергают реакции с бензилбромидом с последующим нуклеофильным замещением на метилбром-ацетате и гидрированием: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.43-9.02 (s br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.95 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 54	метил N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксиэтил)глицинат	[M+1] <sup>+</sup> 563.43 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 55	(N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(2-метоксиэтил)глицин	[M+1] <sup>+</sup> 549.37 t <sub>R</sub> 0.97
Прим. 56	метил (2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)глицинат	[M+1] <sup>+</sup> 505,34 t <sub>R</sub> 0.82
Прим. 57	(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)глицин	[M+1] <sup>+</sup> 491.33 t <sub>R</sub> 0.89
Прим. 58	N-(2-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-этилглицин	[M+1] <sup>+</sup> 519.38 t <sub>R</sub> 0.94

Пример 59: 3-(2-изопропилфенил)-N-(6-метил-2-пропокси-пиридин-3-ил)-1-сульфоамилазетидин-3-карбоксамид.

1) 3-(2-Изопропилфенил)-N-(6-метил-2-пропокси-пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид получают из коммерчески доступного 6-метил-2-пропокси-пиридин-3-амина I-1.D (73 мг) и I-6 (70 мг), используя POCl<sub>3</sub> методику, описанную для прим. 4 (36 мг, желтое масло). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.29 мин, [M+1]<sup>+</sup> 447.33. 6-Метил-2-пропокси-пиридин-3-амин I-1.D синтезируют, используя методику, описанную для I-1.A, исходя из коммерчески доступного 2-фтор-6-метил-3-нитропиридин и н-пропанола. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.87 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.56 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.2 Гц, 2H), 1.06 (s, 3H).

2) 3-(2-Изопропилфенил)-N-(6-метил-2-пропокси-пиридин-3-ил)-1-сульфоамилазетидин-3-карбоксамид прим. 59 получают из 3-(2-изопропилфенил)-N-(6-метил-2-пропокси-пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид в соответствии с методом, описанным для прим. 15-5. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.29 мин, [M+1]<sup>+</sup> 447.33.

Промежуточное соединение I-19: 5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин.

3-(Дифторметокси)пиридин-2-амин (500 мг, 2.97 ммоль) растворяют в ДМФА (8 мл). Добавляют N-хлорсукцинимид (485 мг, 3.56 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Добавляют воду, и соединение экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ-2. ВЭЖХ фракции экстрагируют с помощью ДХМ (3×50 мл) и собранные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения I-19 в виде коричневого твердого вещества (424 мг, выход 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 7.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (t, J=73.4 Гц, 1H), 6.34 (s br, 2H).

Промежуточное соединение I-20: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-Вос-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-20 получают по аналогии с I-6, исходя из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила и циклопентен-1-илбороновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 13.15-12.90 (s br, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.42 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.21 (d, J=7.9 Гц, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-21: 3-(3-бромпиридин-2-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновая кислота.

3-(3-Бромпиридин-2-ил)-1-Вос-азетидин-3-карбоновую кислоту I-21 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из этил 1-Вос-3-цианоазетидина и 3-бром-2-фторпиридина. <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J_1=1.4$  Гц,  $J_2=4.7$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J_1=1.4$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 7.14 (dd,  $J_1=4.7$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-22: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-Вос-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-22 получают по аналогии с I-6, исходя из этил 1-Вос-азетидин-3-карбоксилата и 3-бром-2,6-дифторпиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (t,  $J=8.3$  Гц, 1H), 7.15 (dd,  $J_1=2.5$  Гц,  $J_2=8.8$  Гц, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.14 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение I-23: 3-(3-бромпиридин-2-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновая кислота.

3-(3-Бромпиридин-2-ил)-1-Вос-азетидин-3-карбоновую кислоту I-23 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из этил 1-Вос-3-цианоазетидина и 3-хлор-4-цианопиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 8.42 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=4.9$  Гц, 1H), 7.33 (d,  $J=4.9$  Гц, 1H), 4.44-4.19 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-24: 1-бензил-4-(2-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

1-Бензил-4-(2-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-24 получают в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения I-4. ЖХМС-2:  $t_R=0.55$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  374.99 и 377.06.

Промежуточное соединение I-25: 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

1-Вос-4-(4-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-25 получают в соответствии с методикой, описанной в WO 2009051715, исходя из трет-бутил бис(2-хлорэтил)карбамата и 2-(4-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила (Synthesis 1992, 6, 528-30).

Промежуточное соединение I-26: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-хлорпиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-Вос-3-(3-хлорпиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-26 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из этил 1-Вос-3-цианоазетидина и 2,3-дихлорпиразина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 8.70 (d,  $J=2.5$  Гц, 1H), 8.52 (d,  $J=2.5$  Гц, 1H), 4.49 (d,  $J=8.6$  Гц, 2H), 4.41-4.25 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Промежуточное соединение I-27: 4-(5-бромпиримидин-4-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

4-(5-Бромпиримидин-4-ил)-1-Вос-пиперидин-4-карбоновую кислоту I-27 получают по аналогии с методикой, описанной в WO 2009051715, исходя из трет-бутил бис(2-хлорэтил)карбамата и 2-(5-хлорпиримидин-4-ил)ацетонитрила.

Промежуточное соединение I-28: 4-(4-бромпиримидин-5-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

4-(4-Бромпиримидин-5-ил)-1-Вос-пиперидин-4-карбоновую кислоту I-28 получают по аналогии с методикой, описанной в WO 2009051715, исходя из трет-бутил бис(2-хлорэтил)карбамата и 2-(4-бромпиримидин-5-ил)ацетонитрила. 2-(4-Бромпиримидин-5-ил)ацетонитрил синтезируют по реакции нуклеофильного замещения цианида натрия на 4-бром-5-(бромметил)пиримидине.

Пример 60: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 60 получают из I-1.C и I-21 в условиях  $\text{POCl}_3/\text{Pyr}/\text{DMFA}$  с последующим выполнением сочетания Сузуки со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты, гидрирования и, в заключение, снятия Вос-защиты с помощью ТФУ. ЖХМС-1:  $t_R=0.67$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  377.27.

Пример 61: 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота.

4-(3-((2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-4-оксобутановую кислоту прим. 61 получают из прим. 60 в соответствии с методом, описанным для прим. 12-62. ЖХМС-1:  $t_R=1.02$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  477.34.

Пример 62: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид прим. 62 получают из прим. 60 в соответствии с методом, описанным для прим. 15-5. ЖХМС-1:  $t_R=1.08$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  456.28.

Пример 63: N1-циклопропил-N3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1,3-дикарбоксамид

N1-Циклопропил-N3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1,3-дикарбоксамид прим. 63 получают из прим. 60 в соответствии с методом, описанным для прим. 17-2. ЖХМС-1:  $t_R=1.09$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  460.36.

Таблица 18. Примеры 64 и 65.

Примеры 64 и 65 получают из прим. 60 и 4-хлор-5-фтор-2-метилпиримидина или 2-хлор-3-фтор-6-пиколина в соответствии с методикой С, описанной для прим. 18-2.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 64	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 487.33 t <sub>R</sub> 1.00
Прим. 65	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 486,32 t <sub>R</sub> 1.42

Пример 66: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 66 получают из I-1.C и I-24 в условиях POCl<sub>3</sub>/Pyr/DMFA с последующим выполнением сочетания Сузуки со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты, гидрирования и, в заключение, снятия Вос-защиты с помощью ТФУ. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.50 мин, [M+1]<sup>+</sup> 377.28.

Пример 67: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-4-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид прим. 67 получают из прим. 66 в соответствии с методом, описанным для прим. 15-5. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.73 мин, [M+1]<sup>+</sup> 456.27.

Пример 68: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпирозин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпирозин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 68 получают из I-1.C и I-26 в условиях POCl<sub>3</sub>/Pyr/DMFA с последующим выполнением сочетания Сузуки со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты, гидрирования и, в заключение, снятия Вос-защиты с помощью ТФУ. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.60 мин, [M+1]<sup>+</sup> 378.29.

Пример 69: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпирозин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпирозин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид прим. 69 получают из прим. 68 в соответствии с методом, описанным для прим. 15-5. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.00 мин, [M+1]<sup>+</sup> 457.27.

Таблица 19. Примеры 70-77.

Примеры 70-77 получают из коммерчески доступных или синтезированных 3-алкоксипиридин-2-аминов и промежуточных соединений I-6, I-20 или I-21, используя POCl<sub>3</sub> методику, описанную для прим. 4. В случае использования I-21, выполняют последовательность сочетание Сузуки/гидрирование для введения фрагмента iPr после амидного сочетания.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 70	N-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 361.23 t <sub>R</sub> 0.63
Прим. 71	N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 404.25 и 406.23 t <sub>R</sub> 0.65
Прим. 72	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 396.25 t <sub>R</sub> 0.68
Прим. 73	N-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 440.21 и 442.21 t <sub>R</sub> 0.69
Прим. 74	N-(3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 376.29 t <sub>R</sub> 0.64
Прим. 75	N-(3,5-диметоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 356.27 t <sub>R</sub> 0.64
Прим. 76	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 422.27 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 77	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 397.23 t <sub>R</sub> 0.62

Таблица 20. Примеры 78-1 - 78-3.

Примеры 78-1 - 78-3 синтезируют путем восстановительного аминирования, как описано для при-

мера прим. 11-17, исходя из прим. 72 или прим. 73. Функциональные группы, такие как кислотная или спиртовая группа, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляют с помощью 2н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 78-1	метил 4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 524.32 t <sub>R</sub> 0.82
Прим. 78-2	4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 510.30 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 78-3	4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 554.28 и 556.28 t <sub>R</sub> 0.78

Таблица 21. Примеры 79-1 - 79-7.

Примеры 79-1 - 79-7 синтезируют с помощью амидного сочетания из прим. 70, прим. 71, прим. 72, прим. 73 или прим. 74 и ацилхлорида или карбоновой кислоты в присутствии EDC/HOBt, или T3P и органического основания (например, DIPEA, пиридин). Функциональные группы, такие как кислотная или спиртовая группа, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляют с помощью 2н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 79-1	метил 4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 582.28 и 584.28 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 79-2	4-(3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 568.24 и 570.24 t <sub>R</sub> 1.14
Прим. 79-3	4-(3-((5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 524.28 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 79-4	4-(3-((5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.30 t <sub>R</sub> 1.06
Прим. 79-5	4-(3-((5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 532.26 и 534.26 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 79-6	4-(3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 504.30 t <sub>R</sub> 1.06
Прим. 79-7	1-(2-(3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклобутан-1-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 516.40 t <sub>R</sub> 1.08

Таблица 22. Примеры 80-1 и 80-2.

Примеры 80-1 и 80-2 синтезируют, используя методику, описанную для прим. 13-1 - 13-27, исходя из прим. 74.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 80-1	бензил 3-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропаноат	[M+1] <sup>+</sup> 602.36 t <sub>R</sub> 1.30
Прим. 80-2	3-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пропановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 512.27 t <sub>R</sub> 1.05

Таблица 23. Примеры 81-1 - 81-5.

Примеры 81-1 - 81-5 синтезируют в соответствии с методикой, описанной для прим. 15-5, исходя из прим. 70, прим. 71, прим. 72, прим. 73, прим. 75, прим. 76 или прим. 77.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 81-1	N-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 439.27 $t_R$ 0.99
Прим. 81-2	N-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 483.10 и 485.10 $t_R$ 1.00
Прим. 81-3	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 475.22 $t_R$ 1.06
Прим. 81-4	N-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 521.20 $t_R$ 1.2
Прим. 81-5	N-(3,5-диметоксипиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 435.31 $t_R$ 0.90
Прим. 81-6	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(2-циклопентилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 501.23 $t_R$ 1.15
Прим. 81-7	N-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 476.14 $t_R$ 0.98

Таблица 24. Примеры 82-1 и 82-2.

Примеры 82-1 и 82-2 синтезируют из изоцианатциклопропана и прим. 72 или прим. 73, используя метод А, описанный для прим. 17-2.

Пример	Название	метод	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 82-1	N3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N1-циклопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	А	$[M+1]^+$ 479.29 $t_R$ 1.09
Прим. 82-2	N3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N1-циклопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	А	$[M+1]^+$ 523.24 и 525.24 $t_R$ 1.10

Таблица 25. Примеры 83-1 - 83-3.

Примеры 83-1 - 83-3 синтезируют из прим. 74, используя методику, описанную для прим. 14-1.

Пример	Название	Аналитические данные ЖХМС-1
Прим. 83-1	2-метокси-2-оксоэтил 3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат	$[M+1]^+$ 492.30 $t_R$ 1.13
Прим. 83-2	2-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)уксусная кислота	$[M+1]^+$ 478.30 $t_R$ 1.04
Прим. 83-3	1-((3-((3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)окси)циклопропан-1-карбоновая кислота	$[M+1]^+$ 518.32 $t_R$ 1.09

Пример 84: N-(3-(дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(3-(Дифторметокси)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид прим. 84 синтезируют из прим. 74, используя методику, описанную для прим. 19. ЖХМС-1:  $t_R$ =0.97 мин,  $[M+1]^+$  459.31.

Ссылочный пример 85: N-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-фенилазетидин-3-карбоксамид.

1) Раствор промежуточного соединения I-2 (678 мг, 1.61 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (60 мл) дегазируют аргоном. Затем добавляют гидроксид палладия (210 мг) и реакционную смесь гидрируют при атмосферном давлении в течение 2 ч. Смесь фильтруют через набивку целита. Набивку промывают сме-

сью ТГФ/MeOH (1:1) и органический раствор концентрируют в вакууме с получением 3-фенилазетидин-3-карбоновой кислоты (271 мг, 95%). Последнюю (271 мг, 1.53 ммоль) растворяют в смеси ТГФ/вода (60/10 мл), и добавляют DIPEA (1.05 мл) с последующим добавлением  $\text{Wos}_2\text{O}$  (334 мг, 1.53 ммоль). Спустя 2 часа летучие вещества упаривают и оставшийся водный раствор экстрагируют с помощью ДХМ (20 мл, затем  $3 \times 10$  мл). Органические экстракты объединяют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фенилазетидин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (340 мг, выход 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.63 (d,  $J=8.7$  Гц, 2H), 4.34 (d,  $J=8.7$  Гц, 2H).

2) 1-Вос-3-фенилазетидин-3-карбоновую кислоту сочетают с коммерчески доступным 2-метоксипиридин-3-амином в условиях  $\text{POCl}_3/\text{Pyr}/\text{DMFA}$  с последующим снятием Вос-защиты с помощью ТФУ с получением указанного в заголовке соединения прим. 85 в виде белого твердого вещества. ЖХМС-1:  $t_R=0.49$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  284.18.

Ссылочный пример 86: 1-(N-(2-метоксиэтил)сульфамоил)-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-фенилазетидин-3-карбоксамид.

1-(N-(2-Метоксиэтил)сульфамоил)-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-фенилазетидин-3-карбоксамид прим. 86 получают из прим. 85 по аналогии с прим. 15-1. ЖХМС-1: 0.97 мин,  $[\text{M}+1]^+$  421.30.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=4.8$  Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=7.7$  Гц, 2H), 6.90 (dd,  $J_1=5.1$  Гц,  $J_2=7.7$  Гц, 1H), 4.67 (t,  $J=5.8$  Гц, 1H), 4.63 (d,  $J=7.6$  Гц, 2H), 4.37 (d,  $J=7.6$  Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (t,  $J=4.9$  Гц, 2H), 3.40-3.31 (m, 5H).

#### Биологические анализы

Анализ рекрутинга бета-аррестина с целью определения значений  $\text{IC}_{50}$  для  $\text{LPA}_1$  человека

Клетки Tango™ EDG2-bla U2OS получают от Invitrogen. Эти клетки содержат кДНК рецептора  $\text{LPA}_1$  человека, связанную с сайтом протеазы TEV, и фактор транскрипции Gal4-VP16, встроенный в такую Tango™ GPCR-bla U2OS родительскую клеточную линию. Эта родительская клеточная линия стабильно экспрессирует слитый белок бета-аррестин/протеаза TEV и репортерный ген бета-лактамазы (bla) под контролем элемента ответа UAS. После связывания LPA (агонист), рецептор  $\text{LPA}_1$  активируется, что приводит к рекрутингу аррестин-протеазы и протеолитическому высвобождению фактора транскрипции. Затем фактор транскрипции регулирует транскрипцию бета-лактамазной репортерной конструкции, что измеряют при добавлении субстрата живых клеток.

10'000 клеток Tango™ EDG2-bla U2OS высевает в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном в 30 мкл среды Freestyle 293 Expression Medium (Invitrogen) и инкубируют в течение 20 ч при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ . С целью выполнения анализов на антагонизм, добавляют 5 мкл на лунку тестируемого соединения (серия разведений в смеси ДМСО/среда Freestyle 293 Expression Medium/0.1% BSA без жирных кислот (Sigma)) или буферный контроль, и инкубируют в течение 30 мин при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ . Добавляют 5 мкл на лунку LPA 18:1 (конечная концентрация 500 нМ) (раствор в смеси среда Freestyle 293 Expression Medium/0.1% BSA без жирных кислот (Sigma)) и планшет инкубируют в течение 16 ч при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ . Затем клетки в темноте нагружают субстратом LiveBLAzer-FRET™ B/G Substrate (Invitrogen) в течение 2 ч и измеряют испускание флуоресценции при 460 нм и 530 нм, используя планшет-ридер SynergyMx (BioTek). После вычитания фона из обоих каналов, рассчитывают соотношение значений испускания при 460/530 нм для каждой лунки, затем строят график и подгоняют его к 4-параметрической логистической функции с получением значений  $\text{IC}_{50}$ .  $\text{IC}_{50}$  представляет собой концентрацию антагониста, ингибирующую 50% максимального ответа.

Были измерены значения антагонистической активности (значения  $\text{IC}_{50}$ ) приведенных в качестве примеров соединений; упомянутые значения антагонистической активности представлены в табл. 26.

Таблица 26. IC<sub>50</sub>

Пример	IC <sub>50</sub> LPAR <sub>1</sub> [нМ]	Пример	IC <sub>50</sub> LPAR <sub>1</sub> [нМ]	Пример	IC <sub>50</sub> LPAR <sub>1</sub> [нМ]
1	421	12-36	21	14-6	143
2	320	12-37	22	14-7	79
3	10	12-38	25	14-8	14
4	8	12-39	481	14-9	42
4-1	19	12-40	60	14-10	4
5	594	12-41	69	14-11	127
6	84	12-42	71	14-12	5
6-1	605	12-43	106	14-13	29
7	413	12-44	79	14-14	30
8	338	12-45	61	15-1	5
9	163	12-46	556	15-2	7
10	7	12-47	59	15-3	11
11-1	6	12-48	9	15-4	15
11-2	5	12-49	30	15-5	1.3
11-3	32	12-50	9	15-6	10
11-4	5	12-51	360	15-7	4
11-5	29	12-52	9	15-8	4
11-6	11	12-53	17	15-9	10
11-7	13	12-54	10	15-10	10
11-8	55	12-55	3	15-11	6
11-9	14	12-56	7	15-12	25
11-10	12	12-57	17	15-13	11
11-11	5	12-58	10	15-14	2
11-12	22	12-59	10	15-15	10
11-13	16	12-60	58	15-16	50
11-14	14	12-61	276	15-17	31
11-15	22	12-62	65	15-18	7
11-16	4	12-63	10	16-1	69

## 040901

11-17	48	12-64	19	16-2	158
11-18	8	12-65	3	16-3	83
11-19	14	12-66	12	16-4	120
11-20	6	12-67	75	16-5	47
11-21	60	12-68	33	17-1	18
11-22	108	12-69	230	17-2	12
11-23	775	12-70	60	17-3	8
11-24	280	12-71	10	17-4	34
11-25	20	12-72	4	17-5	41
11-26	400	12-73	7	17-6	9
11-27	38	12-74	97	17-7	26
11-28	12	12-75	50	17-8	4
11-29	11	12-76	7	17-9	48
11-30	98	12-77	31	17-10	13
11-31	7	12-78	27	17-11	46
11-32	805	12-79	15	17-12	11
11-33	8	12-80	18	17-13	25
11-34	79	12-81	34	17-14	7
11-35	43	12-82	6	17-15	16
11-36	9	12-83	24	17-16	9
11-37	6	12-84	51	17-17	12
11-38	270	12-85	140	17-18	6
11-39	10	12-86	27	17-19	7
11-40	270	12-87	41	17-20	11
11-41	67	12-88	5	17-21	5
11-42	43	12-89	2	17-22	9
11-43	310	12-90	14	17-23	5
11-44	5	12-91	5	17-24	86
11-45	64	12-92	110	17-25	270
11-46	17	12-93	7	17-26	240
11-47	41	12-94	51	17-27	210
11-48	304	12-95	14	18-1	16
11-49	547	12-96	34	18-2	6
11-50	47	12-97	13	18-3	7
11-51	41	12-98	26	18-4	31
11-52	79	12-99	16	18-5	11
11-53	115	12-100	23	18-6	10
11-54	95	12-101	83	18-7	12
11-55	142	12-102	12	18-8	10
11-56	64	12-103	19	18-9	11
11-57	12	12-104	41	18-10	120
11-58	68	12-105	54	18-11	34
11-59	38	12-106	59	18-12	11
11-60	47	12-107	150	18-13	17
11-61	39	12-108	28	18-14	560
11-62	48	12-109	20	18-15	47

## 040901

11-63	92	12-110	66	18-16	2
11-64	63	12-111	18	18-17	8
11-65	315	12-112	39	18-18	1
11-66	14	12-113	53	18-19	2
11-67	326	12-114	2675	18-20	2
11-68	23	12-115	7	18-21	10
11-69	15	12-116	63	18-22	1
11-70	69	12-117	7	18-23	4
11-71	7	12-118	30	18-24	2
11-72	52	12-119	35	18-25	5
11-73	46	12-120	11	18-26	48
11-74	28	12-121	310	18-27	10
11-75	29	12-122	15	18-28	6
11-76	18	12-123	41	18-29	71
11-77	4.6	12-124	56	18-30	41
11-78	191	12-125	35	18-31	20
11-79	19	12-126	46	18-32	34
11-80	297	12-127	43	18-33	3
11-81	88	12-128	10	18-34	3
11-82	193	12-129	58	18-35	30
11-83	20	12-130	48	18-36	16
11-84	45	12-131	640	19	4
11-85	191	12-132	35	20	37
11-86	10	12-133	140	21	12
11-87	26	12-134	6	22	21
11-88	6	12-135	8	23	664
11-89	73	12-136	9	24	31
11-90	45	12-137	225	25	8.6
11-91	46	12-138	43	26	235
11-92	44	12-139	165	27	13
11-93	65	12-140	122	28	23
11-94	64	12-141	204	29	420
11-95	15	12-142	18	30	33
12-1	15	13-1	7	31-1	19
12-2	10	13-2	7	31-2	6
12-3	16	13-3	14	31-3	5
12-4	20	13-4	10	31-4	89
12-5	14	13-5	4	31-5	14
12-6	13	13-6	26	31-6	185
12-7	13	13-7	17	31-7	8
12-8	10	13-8	7	32	447
12-9	27	13-9	37	33	33
12-10	155	13-10	20	34	142
12-11	7	13-11	366	35	75
12-12	7	13-12	4	36	8
12-13	17	13-13	1755	37	112

12-14	7	13-14	10	38	287
12-15	36	13-15	280	39-1	51
12-16	9	13-16	16	39-2	15
12-17	25	13-17	7.0	39-3	40
12-18	25	13-18	72	39-4	5
12-19	17	13-19	55	39-5	10
12-20	2	13-20	18	39-6	56
12-21	5.6	13-21	14	40	29
12-22	7	13-22	270	41	96
12-23	21	13-23	100	42	7
12-24	19	13-24	750	43	14
12-25	15	13-25	400	44	155
12-26	7	13-26	25	45	63
12-27	4	13-27	28	46	100
12-28	222	13-28	110	47	95
12-29	32	13-29	10	48	103
12-30	25	13-30	49	49	44
12-31	337	14-1	12	50	68
12-32	1715	14-2	4.3	51	80
12-33	10	14-3	6	52	51
12-34	33	14-4	16	53	17
12-35	41	14-5	9		
54	69	71	564	80-1	55
55	44	72	15	80-2	110
56	8	73	10	81-1	15
57	54	74	486	81-2	13
58	48	75	4380	81-3	2
59	270	76	19	81-4	2
60	333	77	1030	81-5	63
61	70	78-1	457	81-6	22
62	3	78-2	17	81-7	5
63	8	78-3	13	82-1	3
64	15	79-1	65	82-2	3
65	37	79-2	11	83-1	74
66	1660	79-3	17	83-2	88
67	82	79-4	123	83-3	76
68	7620	79-5	104	84	310
69	27	79-6	200		
70	866	79-7	61		
Ссыл. пример 85	>10 000	Ссыл. пример 86	>10 000		

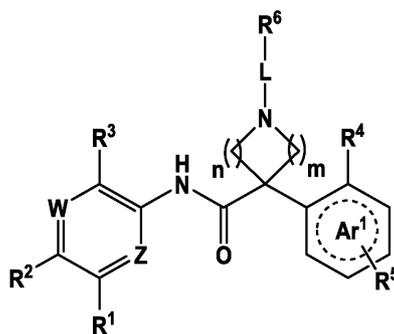
## Оценка эффективности in vivo

Эффективность in vivo соединений формул (I), (II) и (III) можно определить, используя мышиную модель протекания жидкости через сосуды кожи, вызванного LPA. Самкам мышей Balb/c вводят либо носитель, либо тестируемое соединение (п/о) по меньшей мере за 1 ч до введения маркера альбумина - синего Эванса (50 мг/кг, в/в, 0.9% NaCl) и последующей стимуляции с помощью LPA (5 мкг, в/к). Через 30 мин, мышей умерщвляют путем ингаляции CO<sub>2</sub>. Диски кожи из мест инъекций удаляют, дигерируют в формамиде (500 мкл, 37°C, 24 ч), и содержание синего Эванса количественно определяют с помощью колориметрического анализа. Результаты выражают в виде количества синего Эванса, проникшего из сосудов в ткани, из расчета на один диск кожи (мкг/диск).

Например, соединение прим. 12-21, после перорального введения мышам в дозировке 100 мг/кг, по сравнению с группой животных, получавших только носитель, способно эффективно снижать вызванное LPA протекание жидкости через сосуды. Снижение протекания жидкости через сосуды по сравнению с группой носителя составляло  $\geq 60\%$ .

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

где

W представляет собой N и Z представляет собой CH; или

Z представляет собой N и W представляет собой CH;

R<sup>1</sup> означает водород или фтор;

R<sup>2</sup> означает водород, галоген, метил, этил, метокси или этокси;

R<sup>3</sup> означает C<sub>1,3</sub>алкокси или C<sub>1,3</sub>фторалкокси;

Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где указанная группа Ar<sup>1</sup> замещена посредством R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, где

R<sup>4</sup> означает н-пропил, изопропил, C<sub>3,6</sub>циклоалкил, необязательно содержащий кольцевой атом кислорода, или циклопент-1-ен-1-ил; и

R<sup>5</sup> представляет собой один заместитель, независимо выбранный из водорода, фтора, метила или метокси;

m и n независимо представляют собой целое число 1 или 2; и

группа -L-R<sup>6</sup> представляет собой

водород;

-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>0,6</sub>алкилен-C<sub>3,6</sub>циклоалкил; где C<sub>3,6</sub>циклоалкил независимо незамещен или монозамещен галогеном;

-CO-H;

-L<sup>1</sup>-CO-R<sup>C11</sup>, где R<sup>C11</sup> независимо представляет собой гидроксильную группу; -O-бензил; -O-C<sub>1,6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; или -NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>, где независимо R<sup>N11</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N12</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкил или -O-R<sup>O11</sup>, где R<sup>O11</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1,6</sub>алкил, или бензил; и

-L<sup>1</sup> - независимо представляет собой

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1,6</sub>алкилен-;

-C<sub>1,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>1,6</sub>алкилен независимо монозамещен гидроксильной группой, C<sub>1,3</sub>алкокси, -O-CO-C<sub>1,4</sub>алкилом или -NR<sup>N13</sup>R<sup>N14</sup>, где независимо R<sup>N13</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N14</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>2,6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>2,6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-C<sub>2,6</sub>алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>2,6</sub>алкилен независимо является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксильной группы и -NR<sup>N15</sup>R<sup>N16</sup>; где независимо R<sup>N15</sup> означает водород или C<sub>1,4</sub>алкил, и R<sup>N16</sup> означает водород, C<sub>1,4</sub>алкил или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкил;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-C<sub>3,8</sub>циклоалкилен-C<sub>0,4</sub>алкилен-;

-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>0,4</sub>алкилен-Cy<sup>1</sup>-C<sub>0,4</sub>алкилен-; где Cy<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>3,6</sub>гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота, где указанный кольцевой атом азота, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-O-C<sub>1,4</sub>алкилен-;

-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>2,4</sub>алкилен-X<sup>11</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-; где X<sup>11</sup> независимо представляет собой атом кислорода или азота,

который независимо незамещен или монозамещен C<sub>1,4</sub>алкилом, C<sub>3,6</sub>циклоалкилом или -CO-O-C<sub>1,4</sub>алкилом;

-CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1,4</sub>алкилен-X<sup>12</sup>-C<sub>1,4</sub>алкилен- или -CO-C<sub>1,4</sub>алкилен-

$X^{12}$ - $C_{0.4}$ алкилен- $C_{3.6}$ циклоалкилен- $C_{0.4}$ алкилен-; где  $X^{12}$  независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1.4}$ алкилом,  $C_{3.6}$ циклоалкилом, -CO-O- $C_{1.4}$ алкилом или  $C_{1.3}$ алкокси- $C_{2.4}$ алкилом;

- $C_{2.4}$ алкилен- $X^{13}$ - $C_{1.4}$ алкилен-; где  $X^{13}$  представляет собой -NH-CO- и где указанный  $C_{2.4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси;

- $C_{1.4}$ алкилен- $X^{14}$ - $C_{1.4}$ алкилен-; где  $X^{14}$  представляет собой -CO-NH-;

-CO- $C_{2.6}$ алкенилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{2.6}$ алкенилен-; или

-CO- $C_{2.6}$ фторалкилен-;

-L<sup>2</sup>-гидрокси; где -L<sup>2</sup>- представляет собой

-CO- $C_{1.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{1.6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1.6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси,  $C_{1.3}$ фторалкилом или -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, где независимо R<sup>N21</sup> означает водород или  $C_{1.4}$ алкил, и R<sup>N22</sup> означает водород,  $C_{1.4}$ алкил или -CO-O- $C_{1.4}$ алкил;

- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-O- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-NH- $C_{2.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{2.6}$ алкилен-, где в вышеуказанных группах указанный  $C_{2.6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси,  $C_{1.3}$ фторалкилом или -NR<sup>N23</sup>R<sup>N24</sup>, где независимо R<sup>N23</sup> означает водород или  $C_{1.4}$ алкил и R<sup>N24</sup> означает водород,  $C_{1.4}$ алкил или -CO-O- $C_{1.4}$ алкил;

- $C_{0.4}$ алкилен- $C_{3.6}$ циклоалкилен- $C_{0.4}$ алкилен-, -CO- $C_{0.4}$ алкилен- $C_{3.6}$ циклоалкилен- $C_{0.4}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{0.4}$ алкилен- $C_{3.6}$ циклоалкилен- $C_{0.4}$ алкилен-;

- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>2</sup>- $C_{0.4}$ алкилен-, -CO- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>2</sup>- $C_{0.4}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>2</sup>- $C_{0.4}$ алкилен-; где Cy<sup>2</sup> независимо представляет собой  $C_{3.6}$ гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота; где указанный кольцевой азот, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен  $C_{1.4}$ алкилом или -CO-O- $C_{1.4}$ алкилом;

- $C_{2.4}$ алкилен-(O- $C_{2.4}$ алкилен)<sub>p</sub>- или -CO- $C_{1.4}$ алкилен-(O- $C_{2.4}$ алкилен)<sub>p</sub>-; где p независимо представляет собой целое число 1 или 2;

- $C_{2.4}$ алкилен- $X^{21}$ - $C_{2.4}$ алкилен-; где  $X^{21}$  представляет собой атом азота, который незамещен или монозамещен  $C_{1.4}$ алкилом,  $C_{3.6}$ циклоалкилом или -CO-O- $C_{1.4}$ алкилом;

-CO- $C_{1.4}$ алкилен- $X^{22}$ - $C_{2.4}$ алкилен-, -CO- $C_{1.4}$ алкилен- $X^{22}$ - $C_{1.4}$ алкилен- $C_{3.6}$ циклоалкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{1.4}$ алкилен- $X^{22}$ - $C_{2.4}$ алкилен-; где  $X^{22}$  представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1.4}$ алкилом,  $C_{3.6}$ циклоалкилом или -CO-O- $C_{1.4}$ алкилом;

- $C_{2.4}$ алкилен- $X^{23}$ - $C_{1.4}$ алкилен-; где  $X^{23}$  представляет собой -NH-CO- и где указанный  $C_{2.4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси;

- $C_{1.4}$ алкилен- $X^{24}$ - $C_{2.4}$ алкилен-; где  $X^{24}$  представляет собой -CO-NH- и где указанный  $C_{2.4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси; или

3,4-диоксоциклобут-1-ен-1,2-диил;

-L<sup>3</sup>-O-R<sup>O31</sup>, где R<sup>O31</sup> означает - $C_{1.4}$ алкил, -CO- $C_{1.4}$ алкил или -CO- $C_{2.4}$ алкенил; и

-L<sup>3</sup>- независимо представляет собой

- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO- $C_{1.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{1.6}$ алкилен-, -CO-O- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-NH- $C_{2.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{2.6}$ алкилен-;

-L<sup>4</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, где независимо R<sup>N1</sup> означает водород или  $C_{1.4}$ алкил; и R<sup>N2</sup> означает водород;  $C_{1.4}$ алкил;  $C_{1.3}$ фторалкил;  $C_{3.6}$ циклоалкил;  $C_{1.3}$ алкокси- $C_{2.4}$ алкилен; -CO- $C_{1.4}$ алкил; -SO<sub>2</sub>- $C_{1.4}$ алкил; или -SO<sub>2</sub>- $C_{1.3}$ фторалкил; и

-L<sup>4</sup>- независимо представляет собой

- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO- $C_{1.6}$ алкилен-, -SO<sub>2</sub>- $C_{1.6}$ алкилен-, -CO-O- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-NH- $C_{2.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{2.6}$ алкилен-; или

- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>4</sup>- $C_{0.4}$ алкилен-, -CO- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>4</sup>- $C_{0.4}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{0.4}$ алкилен-Cy<sup>4</sup>- $C_{0.4}$ алкилен-; где Cy<sup>4</sup> независимо представляет собой  $C_{3.6}$ гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один кольцевой атом кислорода;

-L<sup>5</sup>-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, где R<sup>N3</sup> означает водород,  $C_{1.4}$ алкил или  $C_{1.3}$ алкокси- $C_{2.4}$ алкилен; и R<sup>N4</sup> означает -CO-O- $C_{1.4}$ алкил; -CO-NR<sup>N51</sup>R<sup>N52</sup>, где R<sup>N51</sup> и R<sup>N52</sup> независимо выбирают из водорода и  $C_{1.4}$ алкила; или -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N53</sup>R<sup>N54</sup>, где

независимо R<sup>N53</sup> означает водород или  $C_{1.4}$ алкил и R<sup>N54</sup> означает водород,  $C_{1.4}$ алкил или -CO- $C_{1.4}$ алкил;

и -L<sup>5</sup>- независимо представляет собой

- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO- $C_{1.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>- $C_{1.6}$ алкилен-, -CO-O- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-NH- $C_{2.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{2.6}$ алкилен-;

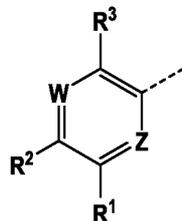
-L<sup>6</sup>-N(R<sup>N61</sup>)-O-R<sup>O61</sup>, где R<sup>N61</sup> означает водород, -CO- $C_{1.4}$ алкил или -CO-O- $C_{1.4}$ алкил; и R<sup>O61</sup> независимо представляет собой водород,  $C_{1.6}$ алкил или бензил;

и -L<sup>6</sup>- независимо представляет собой

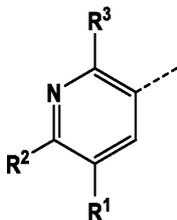
- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO- $C_{1.6}$ алкилен-, -SO<sub>2</sub>- $C_{1.6}$ алкилен-, -CO-O- $C_{2.6}$ алкилен-, -CO-NH- $C_{2.6}$ алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{2.6}$ алкилен-;

-L<sup>7</sup>-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, где R<sup>N5</sup> означает водород или  $C_{1.4}$ алкил; R<sup>N6</sup> означает водород,  $C_{1.4}$ алкил, -CO- $C_{1.4}$ алкил,  $C_{1.3}$ фторалкил или  $C_{3.6}$ циклоалкил; и

- L<sup>7</sup> - независимо представляет собой  
 -CO- или -SO<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>SS1</sup>, где R<sup>SS1</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1</sub>-фторалкил; гидроксид;  
 -NR<sup>N81</sup>R<sup>N82</sup>, где независимо R<sup>N81</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил и R<sup>N82</sup> означает водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CO-C<sub>1-6</sub>алкил; и  
 -L<sup>8</sup> - независимо представляет собой  
 -C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>2-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>9</sup>-HET<sup>1</sup>, где HET<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, где указанный HET<sup>1</sup> независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>алкила; галогена; циано; гидроксид; гидроксиметила; -C<sub>0-2</sub>алкилен-Cy<sup>91</sup>-COOR<sup>091</sup>, где R<sup>091</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил и где Cy<sup>91</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкиленовую группу; или -C<sub>0-2</sub>алкилен-COOR<sup>092</sup>, где R<sup>092</sup> означает водород или C<sub>1-4</sub>алкил; и  
 -L<sup>9</sup> - независимо представляет собой  
 -C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл, где C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из  
 одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота; и/или  
 двух металльных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода; и/или  
 двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы; и/или  
 C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>2-4</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>фторалкила или -CO-C<sub>1-4</sub>алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и  
 -L<sup>10</sup> - независимо представляет собой  
 -C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкилен-, -CO-O-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен- или -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>11</sup>-циано; где -L<sup>11</sup> - представляет собой -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен-, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен или -C<sub>0-6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>12</sup>-NO<sub>2</sub>; где -L<sup>12</sup> - представляет собой -C<sub>2-6</sub>алкилен-;  
 -L<sup>13</sup>-C<sub>1-4</sub>алкил; где -L<sup>13</sup> - представляет собой -CO-, -CO-O- или -SO<sub>2</sub>-;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, где  
 W представляет собой N, Z представляет собой CH; и R<sup>2</sup> означает водород, метил, метокси или этокси; или  
 Z представляет собой N, W представляет собой CH; и R<sup>2</sup> означает хлор, бром, метил или метокси; или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п.1 или 2, где R<sup>3</sup> представляет собой метокси или диформетокси; или его фармацевтически приемлемая соль.
4. Соединение по п.1, где фрагмент

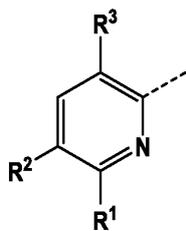


представляет собой



где R<sup>1</sup> означает водород или фтор; R<sup>2</sup> означает водород, хлор, метил, этил, метокси или этокси; и R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>фторалкокси; или

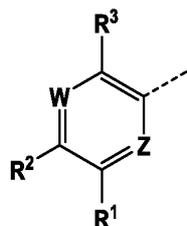
040901



где R<sup>1</sup> означает водород; R<sup>2</sup> означает галоген, метил или метокси; и R<sup>3</sup> означает C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>фторалкокси;

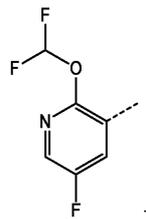
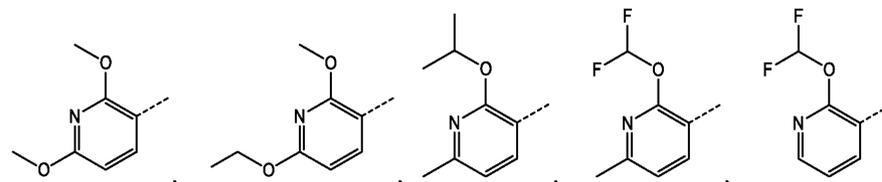
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где фрагмент



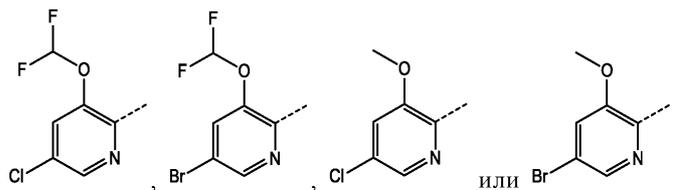
представляет собой кольцо, независимо выбранное из следующих групп А) или В):

А)



или

В)



или его фармацевтически приемлемая соль.

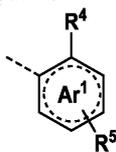
6. Соединение по любому из пп.1-5, где Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил; где указанная фенильная группа замещена посредством R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, где

R<sup>4</sup> представляет собой n-пропил, изопропил или моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил; и

R<sup>5</sup> представляет собой водород, фтор или метил;

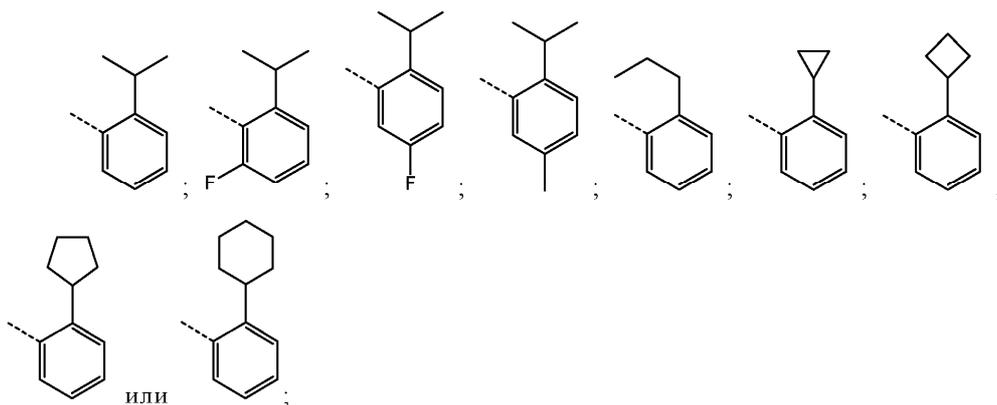
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где фрагмент

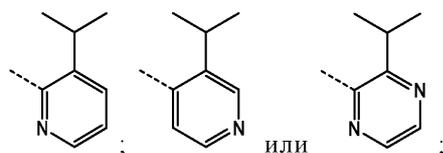


представляет собой кольцо, независимо выбранное из следующих групп А) или В):

A)



B)



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где m и n оба означают 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где группа  $-L-R^6$  представляет собой

водород;

$-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидроксильную группу;  $-O$ -бензил;  $-O$ - $C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ фторалкил; или  $-NR^{N11}R^{N12}$ ; где независимо  $R^{N11}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N12}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил или  $-O-R^{O11}$ , где  $R^{O11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, или бензил; и

$-L^1$  независимо представляет собой

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1-6}$ алкилен-;

$-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1-6}$ алкилен независимо монозамещен гидроксильной группой,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-O-CO-C_{1-4}$ алкилом или  $-NR^{N13}R^{N14}$ ; где независимо  $R^{N13}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N14}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{2-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{2-6}$ алкилен независимо является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксильной группы и  $-NR^{N15}R^{N16}$ ; где независимо  $R^{N15}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N16}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен- или  $-CO-O-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-;

$-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{0-4}$ алкилен- $Cy^1-C_{0-4}$ алкилен-; где  $Cy^1$  независимо представляет собой  $C_{3-6}$ гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота, где указанный кольцевой атом азота, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен  $C_{1-4}$ алкилом или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкилом;

$-CO-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{1-4}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{1-4}$ алкилен- или  $-CO-C_{1-4}$ алкилен- $X^{12}-C_{0-4}$ алкилен- $C_{3-8}$ циклоалкилен- $C_{0-4}$ алкилен-; где  $X^{12}$  независимо представляет собой атом кислорода или азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{3-6}$ циклоалкилом,  $-CO-O-C_{1-4}$ алкилом или  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{2-4}$ алкилом;

$-C_{2-4}$ алкилен- $X^{13}-C_{1-4}$ алкилен-; где  $X^{13}$  представляет собой  $-NH-CO-$  и где указанный  $C_{2-4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксильной группой;

$-CO-C_{2-6}$ алкенилен- или  $-SO_2-C_{2-6}$ алкенилен-; или

$-CO-C_{2-6}$ фторалкилен-;

$-L^2$ -гидроксильная группа; где  $-L^2$  представляет собой

$-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{1-6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксильной группой,  $C_{1-6}$ фторалкилом или  $-NR^{N21}R^{N22}$ , где независимо  $R^{N21}$  означает водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N22}$  означает водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1-4}$ алкил;

$-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-, где в вышеука-

занных группах указанный  $C_{2,6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксильной группой,  $C_1$ -фторалкилом или  $-NR^{N23}R^{N24}$ , где независимо  $R^{N23}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил и  $R^{N24}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1,4}$ алкил;

$-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,6}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,6}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,6}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен-;

$-C_{0,4}$ алкилен- $Su^2-C_{0,4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,4}$ алкилен- $Su^2-C_{0,4}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{0,4}$ алкилен- $Su^2-C_{0,4}$ алкилен-; где  $Su^2$  независимо представляет собой  $C_{3,6}$ гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один атом кислорода или один атом азота; где указанный атом азота, в случае если он имеет свободную валентность, независимо незамещен или монозамещен  $C_{1,4}$ алкилом или  $-CO-O-C_{1,4}$ алкилом;

$-CO-C_{1,4}$ алкилен- $X^{22}-C_{2,4}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,4}$ алкилен- $X^{22}-C_{1,4}$ алкилен- $C_{3,6}$ циклоалкилен- или  $-SO_2-C_{1,4}$ алкилен- $X^{22}-C_{2,4}$ алкилен-; где  $X^{22}$  представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1,4}$ алкилом,  $C_{3,6}$ циклоалкилом или  $-CO-O-C_{1,4}$ алкилом; или

$-C_{2,4}$ алкилен- $X^{23}-C_{1,4}$ алкилен-; где  $X^{23}$  представляет собой  $-NH-CO-$  и где указанный  $C_{2,4}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидроксильной группой;

$-L^4-NR^{N1}R^{N2}$ , где независимо  $R^{N1}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил; и  $R^{N2}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил,  $C_{1,3}$ фторалкил,  $C_{3,6}$ циклоалкил,  $C_{1,3}$ алкокси- $C_{2,4}$ алкилен;  $-CO-C_{1,4}$ алкил;  $-SO_2-C_{1,4}$ алкил; или  $-SO_2-C_{1,3}$ фторалкил; и

$-L^4$  - независимо представляет собой

$-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2,6}$ алкилен-; или

$-C_{0,4}$ алкилен- $Su^4-C_{0,4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,4}$ алкилен- $Su^4-C_{0,4}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{0,4}$ алкилен- $Su^4-C_{0,4}$ алкилен-; где  $Su^4$  независимо представляет собой  $C_{3,6}$ гетероциклоалкиленовую группу, содержащую один атом кислорода;

$-L^5-NR^{N3}R^{N4}$ , где  $R^{N3}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил или  $C_{1,3}$ алкокси- $C_{2,4}$ алкилен; и  $R^{N4}$  означает  $-CO-O-C_{1,4}$ алкил;  $-CO-NR^{N51}R^{N52}$ , где  $R^{N51}$  и  $R^{N52}$  независимо выбирают из водорода и  $C_{1,4}$ алкила; или  $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$ , где независимо  $R^{N53}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил и  $R^{N54}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил или  $-CO-C_{1,4}$ алкил;

и  $-L^5$  - независимо представляет собой

$-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2,6}$ алкилен-;

$-L^6-N(R^{N61})-OR^{O61}$ , где  $R^{N61}$  означает водород,  $-CO-C_{1,4}$ алкил или  $-CO-O-C_{1,4}$ алкил; и  $R^{O61}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1,6}$ алкил или бензил;

и  $-L^6$  - независимо представляет собой

$-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2,6}$ алкилен-;

$-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил;  $R^{N6}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил,  $-CO-C_{1,4}$ алкил,  $C_{1,3}$ фторалкил или  $C_{3,6}$ циклоалкил; и

$-L^7$  - независимо представляет собой

$-CO-$  или  $-SO_2-$ ;

$-L^8-SO_2-R^{S81}$ , где  $R^{S81}$  независимо представляет собой  $-C_{1,6}$ алкил,  $C_1$ -фторалкил, гидроксильная группа,  $-NR^{N81}R^{N82}$ , где независимо  $R^{N81}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил и  $R^{N82}$  означает водород,  $C_{1,4}$ алкил,  $-CO-C_{1,6}$ алкил; и

$-L^8$  - независимо представляет собой

$-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1,6}$ алкилен-;

$-L^9-HET^1$ , где  $HET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из пиррола, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, фурана, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, оксадиазола, триадиазола, пиридина, пиримидина, пиридазина и пиразина,

где указанный  $HET^1$  независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1,4}$ алкила; галогена; циано; гидроксильная группа; гидроксиметил;  $-C_{0,2}$ алкилен- $Su^{91}-COOR^{O91}$ , где  $R^{O91}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил и где  $Su^{91}$  представляет собой  $C_{3,6}$ циклоалкиленовую группу; или  $-C_{0,2}$ алкилен- $COOR^{O92}$ , где  $R^{O92}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил; и

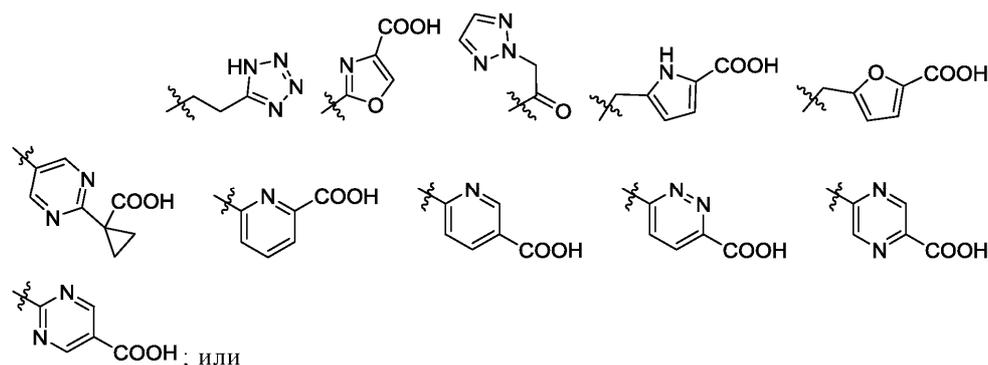
$-L^9$  - независимо представляет собой

$-C_{0,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1,6}$ алкилен-;

$-L^{10}-C_{4,6}$ гетероцикл, где  $C_{4,6}$ гетероцикл независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода; где в вышеуказанных группах указанный  $C_{4,6}$ гетероцикл независимо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

одного или двух оксо заместителей, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота; и/или

двух метильных заместителей, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода; и/или  
 двух оксо заместителей на кольцевом атоме серы; и/или  
 $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,3}$ алкокси- $C_{2,4}$ алкила,  $C_{2,3}$ фторалкила или  $-CO-C_{1,4}$ алкила, присоединенного к кольцевому атому азота, имеющему свободную валентность; и  
 $-L^{10}$  - независимо представляет собой  
 $-C_{0,6}$ алкилен- или  $-CO-C_{0,6}$ алкилен-;  
 $-L^{11}$ -циано; где  $-L^{11}$  - представляет собой  $-CO-C_{1,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен или  $-C_{0,6}$ алкилен-; или  
 $-L^{13}$ - $C_{1,4}$ алкил; где  $-L^{13}$  - представляет собой  $-CO-$ ,  $-CO-O$  или  $-SO_2$ ;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 10. Соединение по любому из пп. 1-8, где группа  $-L-R^6$  представляет собой  
 $-L^1-COON$ ; где  
 $-L^1$  - представляет собой  
 $-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1,6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{1,6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{1,6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{1,6}$ алкилен-;  
 $-CO-C_{1,6}$ алкилен-; где указанный  $C_{1,6}$ алкилен монозамещен гидрокси;  
 $-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен-,  
 $-SO_2-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен- или  $-CO-O-C_{0,4}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкилен- $C_{0,4}$ алкилен-;  
 $-CO-C_{0,4}$ алкилен- $Cu^1-C_{0,4}$ алкилен-; где  $Cu^1$  независимо представляет собой  $C_{3,6}$ гетероциклоалкилен, содержащий один кольцевой атом кислорода;  
 $-CO-C_{1,4}$ алкилен- $X^{12}-C_{1,4}$ алкилен-; где  $X^{12}$  независимо представляет собой атом азота, который незамещен или монозамещен  $C_{1,4}$ алкилом;  
 $-CO-C_{2,6}$ алкенилен- или  $-SO_2-C_{2,6}$ алкенилен-; или  
 $-CO-C_{2,6}$ фторалкилен-;  
 $-L^2$ -гидрокси; где  $-L^2$  - представляет собой  
 $-C_{2,6}$ алкилен-, где  $C_{2,6}$ алкилен незамещен или монозамещен гидрокси; или  
 $-CO-C_{1,4}$ алкилен- $X^{22}-C_{2,4}$ алкилен-; где  $X^{22}$  представляет собой атом азота, который независимо незамещен или монозамещен  $C_{1,4}$ алкилом или  $C_{3,6}$ циклоалкилом;  
 $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  означает водород;  $R^{N6}$  означает водород или  $C_{3,6}$ циклоалкил; и  
 $-L^7$  - независимо представляет собой  
 $-CO-$  или  $-SO_2-$ ;  
 $-L^9-NET^1$ , где  $NET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила; где указанный  $NET^1$  независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1,4}$ алкила; галогена; циано; гидрокси; гидроксиметила;  $-C_{0,2}$ алкилен- $Cu^{91}-COOR^{091}$ , где  $R^{091}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил и где  $Cu^{91}$  представляет собой  $C_{3,6}$ циклоалкиленовую группу; или  $-C_{0,2}$ алкилен- $COOR^{092}$ , где  $R^{092}$  означает водород или  $C_{1,4}$ алкил; и  
 $-L^9$  - независимо представляет собой  
 $-C_{0,6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0,6}$ алкилен-;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 11. Соединение по любому из пп. 1-8, где группа  $-L-R^6$  представляет собой  
 $-L^1-COON$ ; и  
 $-L^1$  - представляет собой  
 $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $*-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $*-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  
 $*-CO-CH_2-CH_2-$ ,  $*-CO-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $*-CO-CH_2-C(OH)(CH_3)-$ ,  $*-CO-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $*-CO-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  
 $*-CO-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $*-SO_2-CH_2-$ ,  $*-SO_2-CH_2-CH_2-$ ,  $*-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $*-SO_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  
 $*-CO-O-CH_2-$ ,  $*-CO-O-CH(CH_3)-$ ,  $*-CO-O-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $*-CO-NH-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $*-CO-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  
 $*-CO-NH-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $*-SO_2-NH-CH_2-$ ;  $*-CH_2-CH_2-CH_2$ -циклопропан-1,1-диил-,  $*-CO$ -циклопропан-1,1-диил-,  
 $*-CO-CH_2$ -циклопропан-1,1-диил-,  $*-CO-CH_2$ -циклобутан-1,1-диил-,  $*-SO_2$ -циклопропан-1,1-диил- $-CH_2-$ ,  
 $*-CO-O$ -циклопропан-1,1-диил-,  $*-CO-O-CH_2$ -циклопропан-1,1-диил-;  
 $*-CO-CH_2$ -(тетрагидро-2H-пиран-4,4-диил)-;  
 $*-CO-CH_2-N$ (н-бутил)- $CH_2-$ ;  
 $*-SO_2-CH=CH-$ ,  $*-CO-C(CH_2)-CH_2-$ ; или  
 $*-CO-CF_2-CH_2-$ ;  
 $-L^2$ -гидрокси; где  $-L^2$  - представляет собой  
 $*-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ; или  
 $*-CO-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $*-CO-CH_2-NH-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $*-CO-CH_2-NH-CH_2-CH(CH_3)-$ ;  
 $-L^7-NH_2$ ; где  
 $-L^7$  - представляет собой  
 $-SO_2-$ ;  
 $-L^9-NET^1$ , где  $-L^9-NET^1$  представляет собой



или  
 $-L^7-NH-$ циклопропил; где  
 $-L^7-$  представляет собой  
 $-CO-$ ;

где в вышеуказанных группах звездочки указывают на связь, которая присоединена к остальной части молекулы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)пирролидин-3-карбоксамид;

1-(2-аминоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-циано-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксициклопропил)этил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-аминопропил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропановую кислоту;

1-(2-цианоэтил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)бутановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-3,3-диметилбутановую кислоту;

5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту;

5-((3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновую кислоту;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

1-(3-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пропил)циклопропан-1-карбоновую кислоту;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонамидо)этил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3-(2-гидроксиацетидамо)пропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(цианометил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(4-цианобутаноил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-ацетил-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-сульфамойлпропаноил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(N-метилсульфамойл)ацетил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((метилсульфонил)глицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метил-N-сульфамойлглицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-(5,5,5-трифтор-4-оксопентаноил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидроксиизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(1H-тетразол-1-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)ацетил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

1-(L-аланил)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)глицил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((R)-(2-гидроксипропил)глицил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;









13. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой: 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту; или

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, действующая как антагонист рецептора LPAR<sub>1</sub>; указанная композиция содержит соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, которое является антагонистом рецептора LPAR<sub>1</sub>.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения или лечения фиброза, дерматологических нарушений, боли, злокачественных, доброкачественных пролиферативных заболеваний, респираторных заболеваний, нарушений со стороны нервной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных нарушений, ожирения или резистентности к инсулину.

