

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047605

(13) B1

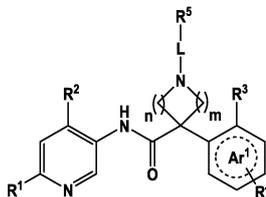
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61P 3/04</i> (2006.01) <i>A61P 3/08</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01)
2024.08.13		
(21) Номер заявки		
202290044		
(22) Дата подачи заявки		
2020.06.17		

## (54) ПИРИДИН-3-ИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) PCT/EP2019/065963	(56) EP-A1-2481725 WO-A1-2019234115
(32) 2019.06.18	
(33) EP	
(43) 2022.05.11	
(86) PCT/EP2020/066767	
(87) WO 2020/254408 2020.12.24	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (CH)	
(72) Изобретатель: Болли Мартин, Брочи Кристина, Леско Сириль (CH)	
(74) Представитель: 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)	

(57) Изобретение относится к пиридин-3-ильным производным формулы (I)



Формула (I)

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$ ,  $L$ ,  $m$  и  $n$  имеют значения, указанные в описании, к их получению, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве фармацевтических препаратов, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и особенно к их применению в качестве модуляторов рецепторов  $LPA_1$ .

B1

047605

047605 B1

Настоящее изобретение относится к антагонистам рецепторов LPA<sub>1</sub> формулы (I) и к их использованию в качестве активных ингредиентов для получения фармацевтических композиций. Изобретение также касается связанных аспектов, включая способы получения соединений, фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I), и их применения в качестве лекарственных средств, которые ингибируют фиброзные процессы или другие расстройства, в которых играют роль рецепторы LPA<sub>1</sub>, либо сами по себе, либо в комбинации с другими активными соединениями или терапиями.

Лизофосфолипиды представляют собой биоактивные липидные медиаторы мембранного происхождения, из которых одной из наиболее важных с медицинской точки зрения является лизофосфатидная кислота (LPA). LPA - это не одномолекулярный объект, а набор эндогенных структурных вариантов с жирными кислотами различной длины и степени насыщения (Fujiwara et al., *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 35038-35050). Структурный каркас LPA происходит из фосфолипидов на основе глицерина, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидная кислота (PA). LPA - это биоактивные липиды (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути посредством связывания с рецепторами, сопряженными с 7-трансмембранным доменом G (GPCR) того же класса (GPCR) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4; Zhao, Y. et al., *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначены как LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5 и LPA6 (Choi, J.W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, 157-186). Нуклеотидная последовательность и аминокислотная последовательность для рецептора LPA1 человека известны в данной области и опубликованы (Hecht et al. 1996 *J. Cell. Biol.* 135: 1071-83, An et al. 1997 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 231: 619-622).

LPA давно известны как предшественники биосинтеза фосфолипидов как в эукариотических, так и в прокариотических клетках, но LPA появились только недавно в качестве сигнальных молекул, которые быстро продуцируются и высвобождаются активированными клетками, в особенности тромбоцитами, для воздействия на клетки-мишени, воздействуя на определенные рецепторы клеточной поверхности (см., например, Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, и van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212). Кроме того, что они синтезируются и обрабатываются до более комплексных фосфолипидов в эндоплазматическом ретикулуме, LPA могут быть получены путем гидролиза ранее существовавших фосфолипидов после активации клеток; например, в положении sn-2 обычно отсутствуют остатки жирной кислоты из-за деацилирования, в результате чего остается только sn-1 гидроксил, этерифицированный до жирной кислоты. Более того, ключевой фермент в производстве LPA, аутоаксин (LysoPLD/NPP2), может быть продуктом онкогена, поскольку многие типы опухолей положительно регулируют аутоаксин (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). Сообщалось о концентрациях LPA в плазме и сыворотке человека, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа человека (BALF), включая определения, сделанные с использованием чувствительных и специфических процедур ЖХ/МС и ЖХ/МС/МС (Baker et al., *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

LPA влияет на широкий спектр биологических реакций, начиная от индукции пролиферации клеток, стимуляции миграции клеток и ретракции нейритов, закрытия щелевых контактов и даже хемотаксиса слизистой плесени (Goetzl и др., *Scientific World J.*, 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Объем знаний о биологии LPA продолжает расти по мере того, как все больше и больше клеточных систем проверяется на способность реагировать на LPA.* Например, теперь известно, что, помимо стимуляции роста и пролиферации клеток, LPA способствуют клеточному натяжению и поверхностноклеточному связыванию фибронектина, которые являются важными событиями в заживлении и регенерации ран (Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Недавно LPA также приписали антиапоптотическую активность, и недавно было сообщено, что PPAR $\gamma$  является рецептором/мишенью для LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

Фиброз является результатом неконтролируемого процесса заживления тканей, ведущего к чрезмерному накоплению и недостаточной резорбции внеклеточного матрикса (ECM), что в конечном итоге приводит к отказу органов-мишеней (Rockey et al., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). Недавно сообщалось, что рецептор LPA<sub>1</sub> чрезмерно экспрессируется у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Нокаутные мыши с рецептором LPA<sub>1</sub> также были защищены от индуцированного блеомицином легочного фиброза (Tager et al., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54). Таким образом, антагонисты рецепторов LPA<sub>1</sub> могут быть полезны для лечения фиброза (Stoddard et al., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Rancoule et al., *Expert. Opin. Inv. Drug* 2011, 20 ( 85), 657-667; Yang et al., *IOVS* 2009, 50 (3) 1290-1298; Pradère et al., *J. Am. Soc. Nephro.* 2007, 18, 3110-3118; Abu El-Asrar et al., *Acta Ophthalmol.* 2012, 90, e84-e89), такого как легочный фиброз, печеночный фиброз, почечный фиброз, артериальный фиброз и системный склероз, и, следовательно, заболеваний, возникающих в результате фиброза (легочный фиброз-идиопатический легочный фиброз [IPF], печеночный фиброз-неалкогольный стеатогепатит [NASH], почечная фиброз-диабетическая нефропатия, системный склероз-склеродермия) (Castellino et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5), 1405-1415).

Кортикостероиды в сочетании с иммунодепрессантами, цитостатиками и антиоксидантами исполь-

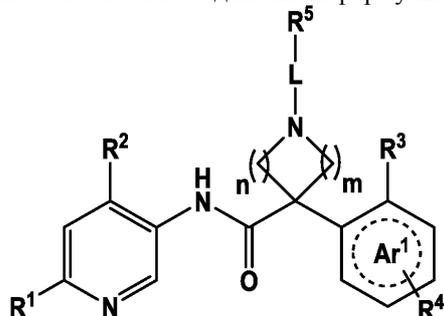
зуются при лечении IPF. Кортикостероиды могут вызывать побочные эффекты при длительном лечении. Пирфенидон одобрен для лечения IPF, но терапевтический механизм действия неизвестен, а также побочные эффекты связаны с использованием пирфенидона. Следовательно, перорально активные соединения, которые конкретно нацелены на фиброзные процессы со сниженными побочными эффектами, могут значительно улучшить современные методы лечения неконтролируемых фиброзных заболеваний.

Использование антагонистов рецепторов LPA<sub>1</sub> не ограничивается фиброзом и может применяться при других расстройствах, где ось рецептора LPA/LPA<sub>1</sub> играет роль в патологии; такие как боль, включая острую боль, хроническую боль, и невропатическую боль (Inoue et al., Nat. Med. 2004, 10 (7) 712-718; Kuner, Nat. Med. 2010, 16 (11), 1258-1266), включая фибромиалгию, возникающая из-за образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных (произвольных) мышцах, где фиброз связывает ткань и ингибирует кровоток, что приводит к боли и раковой боли; злокачественные и доброкачественные пролиферативные заболевания, включая злокачественное образование (Stoddard et al., Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Komachi et al., Cancer Sci. 2012, 103 (6), 1099-1104; Zeng et al., Prostate 2009, 69, 283-292), и контроль пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазирования карцином, мезотелиомы плевры (Yamada, Cancer Sci., 2008, 99 (8), 1603-1610), мезотелиомы брюшины, или метастазы в кости (Boucharaba et al., J. Clin. Invest., 2004, 114 (12), 1714-1725; Boucharaba et al., Proc. Natl. acad. Sci., 2006, 103 (25) 9643-9648); воспаление (Li et al., Kidney International 2017, 91 (6), 1362-1373; Lin et al., Am. J. Pathol. 2018, 188 (2), 353-366; Watanabe et al., J. Clin. Gastroenterol. 2007, 41 (6), 616-623; Watanabe et al., Life Sciences 2007, 81, 1009-1015); расстройства нервной системы (Stoddard et al., Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Choi et al., Biochim. Biophys. Acta 2013, 1831, 20-32; Nagai et al., Molecular Боль 2010, 6, 78); и респираторные заболевания, включая аллергические респираторные заболевания и гипоксию (Georgas et al., Clin. Exp. Allergy 2007, 37 (3), 311-322). Было показано, что LPA оказывает сокращающее действие на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, выделенные из мочевого пузыря, и способствует росту эпителиальных клеток предстательной железы (BP Kropp et al., J. Urology, 1999, 162, 1779-1784; C. Guo et al., J. Urology, 2000, 163, 1027-1032) и стромальных клеток (Sakamoto et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2018, 366, 390-396). Кроме того, было показано, что LPA сокращает мочевыводящие пути и простату *in vitro* и увеличивает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389). LPA также связывают с ожирением и инсулиновой резистентностью (K. D'Souza et al., Nutrients 2018, 10, 399).

WO 2013/096771 раскрывает широкий спектр агонистов TGR5, заявленных как активные при лечении диабета. US 2007/0078120 (WO 2005/037269) раскрывает широкий общий объем пиперидиновых производных, которые, как утверждается, могут быть полезны для снижения концентрации холестерина LDL в крови. WO 2003/088908 раскрывает широкий общий объем ингибиторов калиевых каналов, на примере некоторых пиперидиновых производных, которые, однако, отличаются от настоящих соединений, по крайней мере, отсутствием настоящего обязательного заместителя R<sub>3</sub>. WO 2012/078805 и WO 2009/135590 раскрывают структурно удаленные соединения, которые действуют как антагонисты рецептора LPA<sub>1</sub>, и, как утверждается, проявляют определенные антифиброзные эффекты.

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы (I), которые являются антагонистами для рецептора LPA<sub>1</sub>, связанного с G-белком, и могут обладать мощным и длительным антифиброзным действием, которое может быть опосредовано ингибированием трансудации, ингибированием превращения фибробластов в миофибробласты и/или ингибированием последующего высвобождения профиброзных цитокинов миофибробластами. Настоящие соединения, таким образом, могут быть пригодны для лечения, например, неконтролируемых фиброзных заболеваний и других заболеваний и расстройств, связанных с передачей сигналов LPA<sub>1</sub>.

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



где R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, метил, или трифторметил;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкокси, циклопропилокси или метокси-C<sub>2,3</sub>алкокси;

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 R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>,

где R<sup>3</sup> представляет собой n-пропил, изопропил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил и

R<sup>4</sup> представляет собой один заместитель независимо выбранный из водорода, фтора, метила и метокси;

m и n независимо представляют собой целое число 1 или 2; и группа  $-L-R^5$  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;

$-CO-H$ ;  
 $-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидроксильную группу; или  $-O-C_{1-6}$ алкил и  
 $-L^1$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^2$ -гидроксильная группа; где  $-L^2$ - представляет собой  
 $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-, где в вышеупомянутых группах указанный  $C_{2-6}$ алкилен независимо незамещен, или монозамещен гидроксильной группой; или

3,4-диоксоциклобут-1-ен-1,2-диил;  
 $-L^3-O-R^{O31}$ , где  $R^{O31}$  представляет собой  $-C_{1-4}$ алкил или  $-CO-C_{2-4}$ алкилен; и  
 $-L^3$  независимо представляет собой  
 $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен-, или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-;  
 $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$ , где независимо  $R^{N1}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил; и  $R^{N2}$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил или  $-SO_2-C_{1-4}$ алкил; и

$-L^4$  независимо представляет собой  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$ , где  $R^{N3}$  представляет собой водород, или  $C_{1-4}$ алкил; и  $R^{N4}$  представляет собой  $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$ , где независимо  $R^{N53}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^{N54}$  представляет собой водород, или  $C_{1-4}$ алкил; и

$-L$  независимо представляет собой  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  $R^{N6}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, 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; трифторметил или гидроксильную группу и  
 $-L^8$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^9-NET^1$ , где  $NET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из фурилы, имидазолилы, пирролылы, пиразолилы, оксазолилы, изоксазолилы, оксадиазолилы, триазолилы, тетразолилы, пиримидинылы, пиразинылы, пиридазининылы и пиридинылы, где указанный  $NET^1$  независимо незамещен или моно-, или ди-замещен, где заместители независимо выбраны из  $C_{1-4}$ алкилы; галогена; циано; гидроксильной группы; гидроксиметилы;  $-C_{0-2}$ алкилен- $COOR^{O92}$ , где  $R^{O92}$  представляет собой 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-;  
 $-L^{10}-C_{4-6}$ гетероциклический, где  $C_{4-6}$ гетероциклический представляет собой 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; где в вышеупомянутых группах указанный  $C_{4-6}$ гетероциклический независимо незамещен, или моно-, или ди-замещен, где заместители независимо выбраны из следующих:

один или два оксозаместителя, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота; и/или

два метильных заместителя, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода; и

$-L^{10}$  независимо представляет собой  
 $-C_{0-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{0-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{0-6}$ алкилен- или  
 $-L^{13}-C_{1-4}$ алкил; где  $-L^{13}$  представляет собой  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ , или  $-SO_2-$ .

В подварианте осуществления изобретения, настоящее изобретение особенно относится к соединениям формулы (I), как указано в варианте осуществления изобретения 1), где линкер L в группе  $-L-R^5$  имеет значение, как определено выше (или, *mutatis mutandis*, в любом из вариантов осуществления изобретения ниже), где длина такого линкера L (т.е. каждой из отдельных линкерных групп  $-L^1-$ ,  $-L^2-$ ,  $-L^3-$ ,  $-L^4-$ ,  $-L^5-$ ,  $-L^6-$ ,  $-L^7-$ ,  $-L^8-$ ,  $-L^9-$ ,  $-L^{10}-$ ,  $-L^{11}-$ ,  $-L^{12}-$  и  $-L^{13}-$ ) является такой, что группа  $R^5$  удалена от атома азота, к которому L присоединен, на не более чем 9 атомов (предпочтительно удалена на не более чем 5 атомов).

Следует понимать, что линкерные группы в группе  $-L-R^5$  (такие как  $-L^1-$ ,  $-L^2-$ ,  $-L^3-$ ,  $-L^4-$ ,  $-L^5-$ ,  $-L^6-$ ,  $-L^7-$ ,  $-L^8-$ ,  $-L^9-$ ,  $-L^{10}-$ ,  $-L^{11}-$ ,  $-L^{12}-$ , и  $-L^{13}-$ ) следует читать слева направо: например линкерная группа  $-CO-C_{0-6}$ алкилен- присоединена к остальной части молекулы на части  $-CO-$  группы указанного линкера.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько стереоцентров или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать в (R)-, а также в (S)-конфигурации. Соединения формулы (I) могут дополнительно охватывать соедине-

ния с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также в E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать, относительно друг друга, как в цис-, так и в транс-конфигурации. Таким образом, соединения формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смесей стереоизомеров можно разделить способом, известным специалисту в данной области техники.

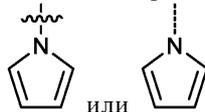
В случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по сути чистой энантиомерной форме. Аналогичным образом, в случае, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначен 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, особенно по сути чистой, форме относительно соответствующей конфигурации с асимметричным центром. По аналогии, цис- или транс-обозначения следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной, особенно по сути чистой, форме. Аналогичным образом, в случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как Z- или E-стереоизомер (или в случае, если конкретная двойная связь в соединении обозначена как находящаяся в Z- или E-конфигурации), такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по сути чистой, стереоизомерной форме (или к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по сути чистой, форме относительно соответствующей конфигурации двойной связи).

Термин "обогащенный", когда он используется в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения как означающий, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, особенно по меньшей мере 90:10 (т.е. чистота по меньшей мере 70 мас.%, особенно по меньшей мере 90 мас.%) относительно соответствующего другого стереоизомера/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по сути чистый", когда он используется в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения как означающий, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, особенно по меньшей мере 99 мас.%, относительно соответствующего другого стереоизомера/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопом, особенно  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-16), которые идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что каждый или несколько атомов были заменены атомом с таким же атомным номером, но с атомной массой, отличной от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Меченые изотопами, особенно  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения формулы (I), и их соли входят в объем настоящего изобретения. Замена водород на более тяжелый изотоп  $^2\text{H}$  (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводя, например, к увеличенному периоду полураспада in-vivo или к уменьшенным требованиям к дозировке, или может привести к снижению ингибирования ферментов цитохрома P450, приводя, например, к улучшенному профилю безопасности. В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) не мечены изотопами, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления изобретения соединения формулы (I) вообще не мечены изотопами. Меченые изотопами соединения формулы (I) могут быть получены по аналогии с методами, описанными ниже, но с использованием соответствующих изотопных вариаций подходящих реагентов или исходных веществ.

В данной патентной заявке связь, нарисованная волнистой линией или пунктирной линией, показывает точку присоединения изображенного радикала. Например, радикал



представляет собой 1Н-пиррол-1-ильную группу.

Когда заместитель  $R^4$  обозначен как находящийся в конкретном положении фенильного фрагмента, к которому он присоединен, следует понимать, что точка присоединения заместителя  $R^3$  считается положением 2 указанного фенильного фрагмента.

В некоторых случаях соединения формулы (I) могут содержать таутомерные формы. Такие таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения. В случае, если существуют таутомерные формы определенного остатка, и только одна форма такого остатка раскрыта или определена, следует понимать, что другая таутомерная форма(формы) охватывается таким раскрытым остатком. Например, группу 3-гидрокси-1Н-пирразол-4-ил следует понимать как также охватывающую его таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирразол-4-ил. Так же, группу 3-гидрокси-1Н-пирразол-5-ил следует понимать как также охватывающую его таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирразол-5-ил; группу 3-гидрокси-1Н-1,2,4-триазол-5-ил следует понимать как также охватывающую его 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 его таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидроизоксазол-5-ил; группу 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил следует понимать как также охватывающую его 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 его 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 его таутомерную форму 4-гидроксиоксазол-2-ил; группу 2,4-диоксиимидазолидин-1-ил следует понимать как также охватывающую его таутомерную форму 2,4-дигидроксиимидазол-1-ил; и группу 2,5-диоксиимидазолидин-1-ил следует понимать как также охватывающую его таутомерную форму 2,5-дигидроксиимидазол-1-ил.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется множественная форма, это также означает единственное число соединения, соли и т.п.

Любую ссылку на соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-16) следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от обстоятельств и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность рассматриваемого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают неорганические или органические соли присоединения кислот и/или оснований в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящем документе, предназначены для единообразного применения к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-18), и, *mutatis mutandis*, во всем описании и формуле изобретения, если иное явно не изложенное определение обеспечивает более широкое или более узкое определение. Следует понимать, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо (и в сочетании с) любым определением или предпочтительным определением любого или всех других терминов, как определено в данном документе.

Если заместитель обозначен как необязательный, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток незамещен относительно такого необязательного заместителя), и в этом случае все положения, которые имеют свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог быть присоединен; как, например, в ароматических кольцевых атомах углерода и/или кольцевых атомах азота, которые имеют свободную валентность) замещены водородом, где это необходимо. Аналогичным образом, в случае использования термина "необязательно" в контексте (кольцевого) гетероатома(ов), термин означает, что либо соответствующий необязательный гетероатом(ы), либо подобные, отсутствуют (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(ы)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), или соответствующий необязательный гетероатом(ы) и т.п., присутствует, как четко определено.

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

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе насыщенных углеводородов с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин "C<sub>x</sub>-алкил" (каждый x и y представляет собой целое число) относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub>алкил группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примеры алкильных групп представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, 3-метил-бутил, 2,2-диметил-пропил и 3,3-диметил-бутил. Во избежание каких-либо сомнений, в случае, если группа упоминается, например, как пропил или бутил, это означает н-пропил, соответственно н-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил. Для группы L-R<sup>5</sup>, представляющей -C<sub>1-4</sub>алкил, предпочтительными являются изопропил и изобутил.

Термин "-C<sub>x</sub>-алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода, термин "-C<sub>0</sub>-алкилен-" относится к прямой связи или к -(C<sub>1</sub>-)алкилену-, как определено выше. Предпочтительно точки присоединения -C<sub>1</sub>-алкиленовой группы находятся в расположении 1,1-диила, 1,2-диила или 1,3-диила. Предпочтительно, места присоединения -C<sub>2</sub>-алкиленовой группы находятся в расположении 1,2-диила или 1,3-диила. В случае, если C<sub>0</sub>-алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что любой заместитель присоединен через C<sub>1</sub>-алкиленовую группу с остальной частью молекулы, или он непосредственно присоединен к остальной части молекулы (т.е. C<sub>0</sub>-алкиленовая группа представляет собой прямую связь, которая присоединяет заместитель к остальной части молекулы). Алкиленовая группа -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- относится к -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, если явно не указано иначе. Примерами групп -C<sub>0-4</sub>алкилен- являются в особенности метилен, этилен, и пропан-1,3-диил. Примерами групп -C<sub>0-6</sub> алкилен- являются в особенности метилен, этилен, пропан-1,3-диил, и 3-метилбутан-1,3-диил (осо-

бенно метилен, этилен, и пропан-1,3-диил). Примерами групп  $-C_{1-6}$ алкилен- являются в особенности метилен, этилен, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, 2-метилпропан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,1-диил, 2,2-диметилпропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, 3-метилбутан-1,3-диил, и 4-метилпентан-1,4-диил. Примерами групп  $-C_{1-4}$ алкилен- являются в особенности метилен, этилен, пропан-2,2-диил, и 2-метилпропан-1,2-диил (особенно метилен). Примерами групп  $-C_{2-6}$ алкилен- являются в особенности этилен, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, 2,2-диметилпропан-1,3-диил, 2-метилпропан-1,2-диил, 3-метилбутан-1,3-диил, и 4-метилпентан-1,4-диил (наиболее предпочтительно этилен, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,2-диил, 3-метилбутан-1,3-диил, и 4-метилпентан-1,4-диил). Примерами групп  $-C_{2-4}$ алкилен- являются в особенности этилен, пропан-1,2-диил и пропан-1,3-диил.

Примером групп  $-L^2$ -гидрокси, где  $-L^2$ - представляет собой  $C_{2-6}$ алкилен, который монозамещен гидроксильной группой, 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 двойную связь углерод-углерод. Термин " $C_{x-y}$ алкенил" (каждый  $x$  и  $y$  представляет собой целое число) относится к алкенильной группе, как определено выше, 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 связанной алкенильной группе, как определено выше, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Примерами групп  $-C_{2-6}$ алкенилен- 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, как определено выше, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которых один или несколько (и, возможно, все) атомов водорода заменены фтором. Термин " $C_{x-y}$ фторалкил" ( $x$  и  $y$  каждый является целым числом) относится к фторалкильной группе, как определено выше, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{1-3}$ фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которых от одного до семи атомов водорода заменены фтором. 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 алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которых один или несколько (и, возможно, все) атомов водорода были заменены фтором. Термин " $C_{x-y}$ фторалкокси" ( $x$  и  $y$  каждый является целым числом) относится к фторалкоксигруппе, как определено выше, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Например,  $C_{1-3}$ фторалкоксигруппа содержит от одного до трех атомов углерода, в которых от одного до семи атомов водорода заменены фтором. Примеры фторалкоксигрупп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтоксид, 2,2-дифторэтоксид и 2,2,2-трифторэтоксид. Предпочтительными являются  $C_1$ -фторалкоксигруппы, такие как трифторметокси и дифтороксиэтоксид, а также 2,2,2-трифторэтоксид.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится, в частности, к насыщенному моноциклическому или конденсированному, мостиковому или спиро-бициклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода, термин " $C_{x-y}$ циклоалкил" (каждый  $x$  и  $y$  представляет собой целое число) относится к циклоалкильной группе, как определено выше, 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; особенно циклопропил.

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

Термин " $C_{x-y}$ циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. Предпочтительно точки присоединения любой двухвалентно связанной циклоалкильной группы находятся в расположении 1,1-диила или 1,2-диила. Примером группы  $-C_{3-6}$ циклоалкилен- является в особенности циклопропан-1,1-диил. Примерами групп  $-C_{3-8}$ циклоалкилен- 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 (особенно циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, и циклобутан-1,1-диил).

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкил-О-группе, где ал-

кильная группа имеет значение, как определено выше. Термин "C<sub>x-y</sub>-алкокси" (каждый x и y представляет собой целое число) относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа означает группу формулы C<sub>1-4</sub>алкил-О-, в которой термин "C<sub>1-4</sub>алкил" имеет выше указанное значение. Примерами алкоксигрупп являются метокси, этокси, n-пропокси, изо-пропокси, n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительными являются этокси и особенно метокси.

Примеры метокси-C<sub>2,3</sub>алкоксигрупп, используемые для заместителя R<sup>2</sup>, представляют собой 2-метоксиэтокси и 2-метокси-1-метилэтокси.

Термин "гетероцикл", используемый отдельно или в комбинации, и если явно не определен в более широком или более узком смысле, относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (особенно один атом кислорода, один атом серы, один атом азота, два атома азота, два атома кислорода, один атом азота и один атом кислорода). Термин "C<sub>x-y</sub>гетероцикл" относится к такому гетероциклу, который содержит x-y кольцевых атомов. Примерами гетероциклических групп, используемых в группе -L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл, являются в особенности оксетан-3-ил, тиаган-3-ил, имидазолин-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 (особенно оксетан-3-ил, 4,5-дигидрооксазол-2-ил, 1,3-диоксолан-4-ил и морфолин-4-ил).

Гетероциклические группы являются незамещенными или замещенными, как четко определено.

Термин "-C<sub>x-y</sub>гетероциклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно связанной гетероциклической группе, как определено выше, содержащей от x до y кольцевых атомов. Примерами C<sub>3-6</sub> гетероциклоалкилена, содержащего один кольцевой атом кислорода, или содержащего один кольцевой атом азота, как используется в группах Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>2</sup> и, mutatis mutandis, Cy<sup>4</sup>, являются в особенности азот-содержащие группы азетидин-1,3-диил, азетидин-3,3-диил, пирролидин-2,4-диил, пиперидин-1,4-диил и пиперидин-4,4-диил; и кислород-содержащие группы оксетан-3,3-диил, тетрагидрофуран-3,3-диил и тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает нафтил или фенильную группу, особенно фенил.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый независимо выбранный из кислорода, азот и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, триазолил, изотриазолил, триадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотриазолил, бензоизотриазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотриадиазолил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиролопиридинил, пиразолопиридинил, пиролопиримидинил, пиразолидинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотриазолил. Вышеуказанные гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как четко определено. Для заместителя Ar<sup>1</sup>, представляющего собой "6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота", термин означает соответствующие вышеуказанные 6-членные группы; особенно пиридинил; в частности пиридин-2-ил. Для заместителя HET<sup>1</sup>, представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин означает вышеуказанные 5- или 6-членные группы. В особенности, термин относится к 5-членному гетероарилу, содержащему один-четыре гетероатома, такому как фуранил, имидазолил, пирролил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, или тетразолил (особенно пиразолил, триазолил, или тетразолил); или к 6-членному гетероарилу, содержащему один или два атома азота; такому как особенно пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, или пиридинил. Особыми примерами 5-членного гетероарила, как используется для HET<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, 1Н-1,2,3-триазол-1-ил, 4Н-1,2,4-триазол-4-ил, 1Н-1,2,4-триазол-5-ил, 1Н-тетразол-1-ил, 2Н-тетразол-2-ил, и 1Н-тетразол-5-ил. Особыми примерами 6-членного гетероарила, как используется для HET<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 сомнений, некоторые группы, имеющие таутомерные формы, которые могут считаться преимущественно ароматическими (такие как, например, 3-гидрокси-изоксазолил, 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил, или 2-гидрокси-[1,3,4]оксадиазолил группы), определены в данном документе как гетероарильные группы HET<sup>1</sup>, даже несмотря на то, что их соответствующие таутомерные формы (3-оксо-2,3-дигидро-2Н-изоксазолил, 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]оксадиазолил) также могут рассматриваться как неароматическая гетероциклическая группа. Аналогичным образом, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые могут считаться преимущественно неароматическими (такие как

2,4-диоксиимидазолидин-1-ил, 4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил), как определено для заместителя  $-L^{10}$ - $C_{4,6}$ гетероциклила, определены в данном документе как те, которые не являются частью замещенных гетероарильных групп, как определено для  $NET^1$ , даже несмотря на то, что их соответствующие таутомерные формы (4-гидрокси-оксазол-2-ил, соответственно, 2,4-дигидроксиимидазол-1-ил), также могут рассматриваться как гетероарильная группа  $NET^1$ . Следует понимать, что соответствующие таутомеры включены в соответствующий объем  $-L^9$ - $NET^1$ , соответственно,  $-L^{10}$ - $C_{4,6}$ гетероциклила, как определено в данном документе.

Термин "циано" относится к группе  $-CN$ .

Термин "оксо" относится к группе  $=O$ , которая предпочтительно присоединена к цепи или кольцевому атому углерода или серы, как например в карбонильной группе  $-(CO)-$ , или сульфонильной группе  $-(SO_2)-$ .

Когда слово "между" используется для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона точно включены в диапазон. Например: если описан диапазон температур между  $40^\circ C$  и  $80^\circ C$ , это означает, что конечные точки  $40^\circ C$  и  $80^\circ C$  включены в диапазон; или если переменная определена как целое число от 1 до 4, это означает, что переменная - это целое число 1, 2, 3 или 4.

Термин "приблизительно", если не используется в отношении температур, помещенный перед числовым значением "X", относится в текущем применении к интервалу от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В частности, в случае температур термин "приблизительно", помещенный перед температурой "Y", в текущем применении относится к интервалу от температуры Y минус  $10^\circ C$  до Y плюс  $10^\circ C$ , и предпочтительно к интервалу от Y минус  $5^\circ C$  до Y плюс  $5^\circ C$ . Кроме того, используемый в данном документе термин "комнатная температура" относится к температуре приблизительно  $25^\circ C$ .

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже/

2) Второй вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с вариант осуществления изобретения 1), где  $R^1$  представляет собой галоген (особенно хлор).

3) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1) или 2), где  $R^2$  представляет собой метокси, этокси, изопропокси, циклопропилокси, 2-метоксиэтокси или 2-метокси-1-метилэтокси (особенно метокси).

4) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1) или 2), где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкокси (в особенности метокси, изопропокси, особенно метокси).

5) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-4), где  $Ar^1$  представляет собой фенил [где следует понимать, что указанный фенил замещен  $R^3$  и  $R^4$ , как четко определено].

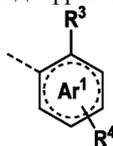
6) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-4), где  $Ar^1$  представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (особенно пиридинил) [где следует понимать, что указанный гетероарил замещен  $R^3$  и  $R^4$ , как четко определено].

7) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-6), где  $R^3$  представляет собой изопропил.

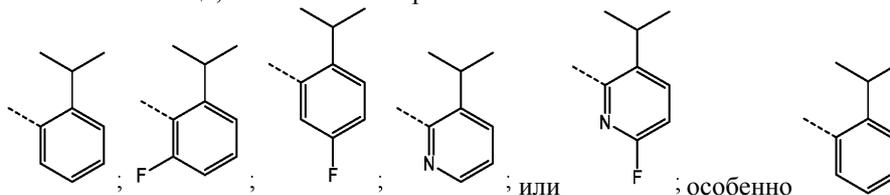
8) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-7), где  $R^4$  представляет собой фтор.

9) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-7), где  $R^4$  представляет собой водород.

10) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-4), где фрагмент



представляет собой кольцо, независимо выбранное из



11) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-10), где m и n оба представляют собой 1, или m и n оба представляют собой 2.

12) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым

из вариантов осуществления изобретения 1)-10), где m и n оба представляют собой 1.

13) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-12), где группа  $-L-R^5$  представляет собой

водород;

изопропил, изобутил;

циклобутил;

$-CO-H$ ;

$-L^1-COON$ ; где  $-L^1$  - представляет собой

$*-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $*-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $*-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ , или  $*-CO-CH_2-C(CH_3)_2-$ ;

$-L^2$ -гидрокси;

где  $-L^2$ -представляет собой

$-CH_2-CH_2-$ ,  $*-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ;

$-CO-NH-CH_2-CH_2-$  или

$-SO_2-CH_2-CH_2-$ ,

$-L^3-O-CH_3$ , или  $-L^3-O-CO-C(CH_3)=CH_2$ ;

где  $-L^3$  - представляет собой

$*-CO-NH-CH_2-CH_2-$ ;

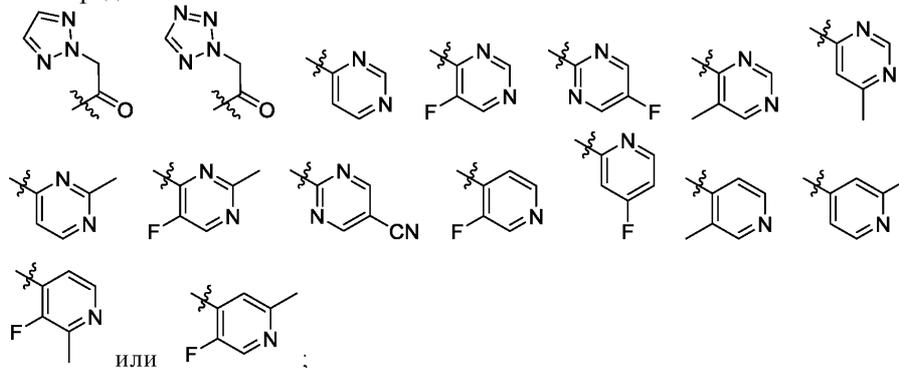
$-L^7-NH_2$ ;  $-L^7-NH-CH_3$ ,  $-L^7-NH-CH_2-CH_3$ ,  $-L^7-NH-CH(CH_3)_2$ , или  $-L^7-NH$ -циклопропил;

где  $-L^7$  - представляет собой

$-CO-$ , или  $-SO_2-$ ;

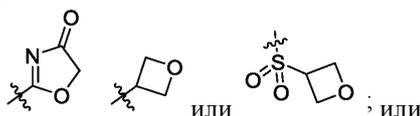
$-L^9-НЕТ^1$ ;

где  $-L^9-НЕТ^1$  представляет собой



$-L^{10}-C_{4-6}$ гетероцикл; или

где  $-L^{10}-C_{4-6}$ гетероцикл представляет собой



$-L^{13}$ -метил; где  $-L^{13}$  - представляет собой  $-CO-$ , или  $-SO_2-$ ;

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

14) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-12), где группа  $-L-R^5$  представляет собой  $-SO_2-NH_2$ .

15) Изобретение, таким образом, относится к соединениям формулы (I), как указано в варианте осуществления изобретения 1), или к таким соединениям, которые дополнительно ограничены характеристиками любого из вариантов осуществления изобретения 2)-14), с учетом их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений, как дополнительно описано ниже в данном документе.

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

N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксипиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)уксусная кислота;

1-(2-аминоэтил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-циклобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-((1H-пиразол-3-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-((1H-пиразол-4-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат;

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

метил 4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат;

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

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

метил 4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат;

4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота;

4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота;  
этил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат;  
5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;  
этил 5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат;  
5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(сульфоамиламино)этил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-гидроксипропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
1-ацетил-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-формил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-карбонил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-гидроксиизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-гидрокси-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
1-(2-(2H-тетразол-2-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
1-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1Н-пиразол-5-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(сульфамонилглицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((метилсульфонил)глицил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид;

метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат;

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

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

4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

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

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

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)сульфонил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2-(диметиламино)этил)сульфонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-илсульфонил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамонилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамонилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-(2-метоксизтокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилпиперидин-4-карбоксамид;

N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-циклопентилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метилсульфамоил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(N-циклопропилсульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксипиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-(2-метоксиэтил)сульфамоил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(N-(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1-метилазетидин-1,3-дикарбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-этил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-изопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

(S)-N3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N1-циклопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-циклопропил-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)этил метакрилат;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1-(2-метоксиэтил)азетидин-1,3-дикарбоксамид;

этил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)глицинат;

(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)глицин;

этил 3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)пропаноат;

3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)пропановая кислота;

N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1,N1-диметилазетидин-1,3-дикарбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид;

метил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат;

2-метоксиэтил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(4-фторпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-цианопиримидин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

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

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

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(6-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид;

1-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;

метил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат;

5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота;

метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)никотинат;

метил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат;

2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота;

метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксилат;

этил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-тетразол-5-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид; и

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения 1)-16) и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственного средства, например в форме фармацевтических композиций для энтерального (например, перорального, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное применение или ингаляцию).

Производство фармацевтических композиций может осуществляться способом, который будет известен любому специалисту в данной области (см., например, Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем приведения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически применимыми веществами, в галеновую форму для введения вместе с подходящим нетоксичным, инертным, терапевтически совместимым твердым веществом или жидким носителем, и, при желании, традиционными фармацевтическими адьювантами.

Предотвращения/профилактики или лечения указанного в данном документе заболевания или расстройства, который включает введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-16).

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также подходят для использования для получения лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения других заболеваний. Аналогичным образом, такие соединения также подходят для способа предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, который включает введение субъекту (млекопитающему, особенно человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-16) являются пригодными для предотвращения и/или лечения фиброза (и заболеваний или расстройств, связанных с

фиброзом) или других расстройств, опосредованных передачей сигналов рецептора LPA<sub>1</sub>.

Термин "фиброз" относится к состояниям, которые связаны с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным набором фибробластов в органе; включая фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкие, плевральная ткань, ткань брюшины, кожа, роговица, сетчатка, скелетно-мышечный тракт и пищеварительный тракт.

Термин фиброз, в частности, можно определить как включающий

легочный фиброз, включая заболевания легких, связанные с фиброзом, включая идиопатический легочный фиброз; легочный фиброз, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниями, таким как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз; SSc), волчанка (системная красная волчанка; SLE); криптогенный фиброзирующий альвеолит; легочный фиброз, вторичный к саркоидозу; ятрогенный легочный фиброз, в том числе радиационно-индуцированный фиброз; силикоз (легочный фиброз, вызванный силикозом); легочный фиброз, вызванный асбестом; и плевральный фиброз;

почечный фиброз; включая почечный фиброз, связанный с СКД, хронической почечной недостаточностью, тубулоинтерстициальным нефритом и/или хроническими нефропатиями, такими как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, такими как волчанка и склеродермия, диабет, фокально-сегментарный гломерулярный склероз, Ig A-нефропатия, гипертензия, почечный аллотрансплантат и синдром Альпорта;

фиброз кишечника, включая фиброз кишечника, вторичный по отношению к склеродермии, и фиброз кишечника, вызванный радиацией;

фиброз печени, включая цирроз, вызванный алкоголем фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), инфекционный или вирусный фиброз печени (например, хроническая инфекция HCV) и аутоиммунный гепатит;

фиброз головы и шеи, в том числе радиационный фиброз головы и шеи;

рубцевание роговицы, включая последствия LASIK (лазерный кератомилез in situ), трансплантацию роговицы и трабекулэктомию;

гипертрофические рубцы и келоиды, включая вызванные ожогами или хирургические гипертрофические рубцы и келоиды; и

другие фиброзные заболевания, например эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, сердечный фиброз, периваскулярный фиброз; а также образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз носовых ходов и фиброз, опосредованный фибробластами.

Термин "предотвращение/профилактика фиброза" включает предотвращение фиброза у субъекта, который подвергнулся воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани, особенно риск фиброза легких, печени или почек; или у субъекта, имеющего генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани; а также предотвращение или минимизацию рубцевания после травм, в том числе хирургических.

Другие расстройства, опосредованные передачей сигналов рецептора LPA<sub>1</sub>, в особенности включают дерматологические расстройства, боль, злокачественные и доброкачественные пролиферативные заболевания, респираторные заболевания, расстройства нервной системы, сердечнососудистые заболевания, воспалительные заболевания, ожирение и инсулиновую резистентность.

Термин "дерматологическое расстройства" относится к заболеванию кожи. Такие дерматологические расстройства включают пролиферативные или воспалительные заболевания кожи, такие как системный склероз, атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагеноз, псориаз, склеродермию, псориазические поражения, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, розовые угри, заживление ран, рубцевание, гипертрофические образования, ожоговые рубцы, болезнь Кавасаки, синдром Шегрена-Ларссо; особенно системный склероз.

Термин "боль" относится к острой боли, хронической и невропатической боли. Конкретным примером является фибромиалгия, особенно фибромиалгия, которая возникает из-за образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных мышцах, и раковая боль.

Термин "злокачественное и доброкачественное пролиферативное заболевание" особенно относится к раку и контролю над пролиферацией опухолевых клеток, инвазией и/или метастазированием карцином.

Термин "злокачественное новообразование" относится к разным видам злокачественных новообразований, таким как карциномы; аденокарциномы; лейкемии; саркомы; лимфомы; миеломы; метастатический рак; опухоли головного мозга; нейробластомы; рак поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта; рак легких; рак молочной железы; рак простаты; рак эндометрия; рак кожи; рак мочевого пузыря; рак головы и шеи; нейроэндокринные опухоли; рак яичников; рак шейки матки; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; рак грудной клетки; и вирусно-индуцированные опухоли. В особенности термин относится к мезотелиоме плевры, мезотелиоме брюшины и метастазам в кости, а также опухолью головного мозга, включая метастазы в головном мозге, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; нейробластому; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/протоковую аденокарциному поджелудочной железы; рак же-

лудочно-кишечного тракта, включая рак толстой кишки, колоректальную аденому, колоректальную аденокарциному, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; саркому Капоши; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомы, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT и первичную внутриглазную В-клеточную лимфому; рак легкого, включая немелкоклеточный рак легкого; рак молочной железы, включая тройной отрицательный рак молочной железы; рабдомиосаркому; рак предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; (оральную) плоскоклеточную карциному; рак эндометрия; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатический рак; метастазы в легких; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; множественные миеломы; остеосаркому; рак головы и шеи; и почечные карциномы, включая почечно-клеточную карциному, почечную светлоклеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую почечную светлоклеточную карциному; а также нейроэндокринные опухоли; рак яичников; рак шейки матки; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; рак грудной клетки; хориокарциному; саркому Юинга; и вирусно-индуцированные опухоли.

Термин "респираторное заболевание" относится к заболеваниям, поражающим органы, участвующие в дыхании, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, связанные с ними мышцы (например, диафрагма и межреберные мышцы) и нервы. Респираторные заболевания включают интерстициальную пневмонию, астму, относящуюся к любому заболеванию легких, характеризующемуся вариациями легочного газового потока, связанными с сужением дыхательных путей любой причины (внутренней, внешней или обеих; аллергической или неаллергической), включая респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (внешнюю) астму, неаллергическую (внутреннюю) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспирин-чувствительную астму, вызванную физической нагрузкой астму, изокапническую гипервентиляцию, астму у детей, астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную астму, стероидорезистентную астму, сезонную астму; ринит, включая сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит; хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), включая хронический бронхит или эмфизему; воспаление дыхательных путей, саркоидоз, кистозный фиброз, гипоксию, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включая индуцированный бактериальной пневмонию, индуцированный травмой, индуцированный вирусной пневмонией, индуцированный вентилятором, индуцированный нелегочным сепсисом и индуцированный аспирацией).

Термин "расстройство нервной системы" относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, рассеянный склероз, невропатию, болезнь Паркинсона, расстройства нервной системы, возникающие в результате тупого удара или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и травму спинного мозга или ствола головного мозга и травму головы), мигрень, а также неврологические аспекты расстройств, таких как остеохондроз и радикулит.

Используемый в данном документе термин "сердечно-сосудистое заболевание" относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды или и то, и другое, включая, но не ограничиваясь следующими: аритмия (предсердная, желудочковая или и то, и другое); атеросклероз и его последствия; церебральная ишемия, инсульт, стенокардия; нарушения сердечного ритма; ишемия миокарда; инфаркт миокарда; аневризмы сердца или сосудов, включая аневризму аорты; ишемия сетчатки; реперфузионное повреждение после ишемии мозга, сердца или другого органа или ткани; рестеноз; периферическая обструктивная артериопатия конечности, органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертония, клапанные пороки сердца, сердечная недостаточность, аномальное артериальное давление; шок; сужение сосудов (в том числе связанное с мигренью); сосудистая патология, тромбоз, недостаточность, ограниченная 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, аллогенные или ксеногенные трансплантации (органов, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и т.д. и ткани) отторжение трансплантата, болезнь трансплантат против хозяина, смешанное заболевание соединительной ткани, красная волчанка, диабет I типа, дерматомиозит, флебит, синдром Шегрена, гранулематоз с полиангиитом (GPA, гранулематоз Вегенера), тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоид), миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, хронический рецидивирующий гепатит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, синусит и воспаление, опосредованное нейтрофилами.

Другие расстройства, в которых играет роль рецептор LPA<sub>1</sub>, в особенности включают расстройства предстательной железы и мочевого пузыря, такие как доброкачественная гиперплазия простаты, заболевания, связанные с эозинофилами, и/или базофилами, и/или дендритными клетками, и/или нейтрофилами, и/или моноцитами, и/или привлечением Т-клеток, кардиомиопатию, ремоделирование миокарда, ре-

моделирование сосудов, расстройства проницаемости сосудов, заболевания почек, почечный папиллярный некроз, почечную недостаточность, рост опухоли, метаболические заболевания, зуд, глазные заболевания, дегенерацию желтого пятна, эндокринные расстройства, гипертиреоз, остеопороз, заболевания, связанные с диабетом (нефропатия, ретинопатия).

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям (I) для применения для лечения заболеваний и расстройств, упомянутых в данном документе (особенно для лечения фиброза), где соединение формулы (I) предназначено для использования в комбинации (будь то в одной фармацевтической композиции, или в отдельном лечении) с одним или несколькими антифибротическими агентами. Примеры таких антифибротических агентов включают кортикостероиды, иммунодепрессанты, антагонисты В-клеток и матоглобин.

Получение соединений формулы (I).

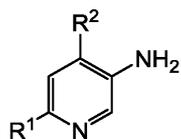
Соединения формулы (I) можно получить методами, известными из литературы методами, приведенными ниже, методами, приведенными в экспериментальной части ниже, или аналогичными методами. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок осуществления следующих схем реакций и/или стадий реакции может быть изменен, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, описанных ниже, общие группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $L-R^5$ , имеют значения, определенные для формулы (I). Другие используемые в данном документе сокращения четко определены или указаны в экспериментальном разделе. В некоторых случаях общие группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $L-R^5$  могут быть несовместимы со сборкой, показанной на схемах ниже, и поэтому будут нуждаться в использовании защитных групп (PG). Использование 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 этого обсуждения предполагается, что такая необходимая защитная группа существует. В некоторых случаях конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, путем манипуляции заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, но не ограничиваются ими, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, которые обычно известны специалистам в данной области. Полученные соединения также могут быть превращены в соли, особенно фармацевтически приемлемые соли, известным способом *per se*.

Соединения формулы (I) можно получить способами, приведенными ниже, методами, приведенными в экспериментальной части, или аналогичными методами. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных методик оптимизации.

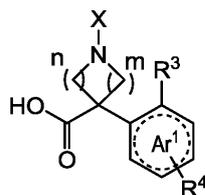
Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Описаны только некоторые из возможностей синтеза, которые приводят к соединениям формулы (I).

Соединения формулы (I) получают путем взаимодействия соединения структуры 1 с соединением структуры 2 в растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, ДХМ, EtOAc и т.д., в присутствии одного или нескольких активирующих агентов карбоксилата, таких как  $SOCl_2$ ,  $(COCl)_2$ ,  $POCl_3$ , EDC, HOBt, HBTU, TBTU, DCC, CDI, T3P и т.д., и при наличии или отсутствии основания, такого как TЭА, DIPEA, NaH,  $K_2CO_3$ , и т.д. (Montalbetti C.A., Falque V. Tetrahedron 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. Chem. Soc. Rev. 2009 (389) 606-31). Остаток R может присутствовать на стадии реакции сочетания или вводиться на более поздней стадии путем замены Br или Cl на алкильную группу в условиях реакции Негиши или через последовательность реакций Сузуки/гидрирования, известную специалисту в данной области (Matsushita L.H., Negishi E. J. Org. Chem. 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F. et al. J. Org. Chem. 2002 (67) 4968-4971).

В соединении формулы (I) сочетания структуры 1 со структурой 2 можно осуществить с уже присутствующей боковой цепью  $L-R^5=X$  или со структурой 2, где N имеет защитную группу=X. Функциональность R затем вводится после снятия защиты путем образования аминного, амидного, сульфонамидного, карбаматного, мочевиного или сульфамидного линкера (L), например, способом, известным специалисту в данной области.



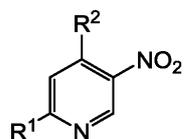
Структура 1



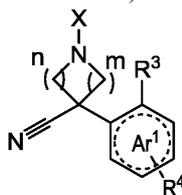
Структура 2

Соединения структуры 1 могут быть коммерчески доступными или могут быть получены восстановлением соединения структуры 3 в растворителе, таком как ТГФ, MeOH, EtOH, iPrOH и т.д. в присут-

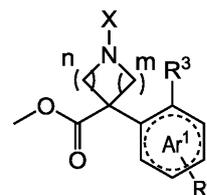
ствии H<sub>2</sub>/Pd/C или H<sub>2</sub>/Pt + V/C или Fe. и т.п. (Dolle V. et al. Tetrahedron 1997 (53) 12505-12524; Möbus K. et al. Top. Catal. 2010 (53), 1126-1131; WO 2012/055995).



Структура 3

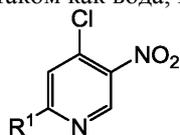


Структура 4



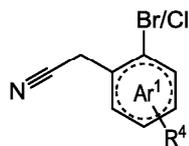
Структура 5

Соединения структуры 2 можно получить путем взаимодействия соединения структуры 4 с 25% NaOH или концентрированного H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/AcOH или концентрированного 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 гидролизом соединения структуры 5 с помощью водного раствора NaOH, LiOH и т.д. в растворителе, таком как вода, MeOH, EtOH, ТГФ и т.д.

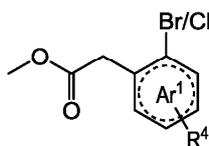


Структура 6

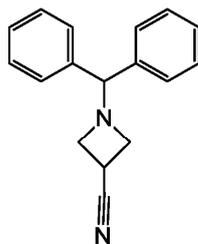
Соединения структуры 3 могут быть коммерчески доступными или могут быть получены (где R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, метил, трифторметил) путем взаимодействия соединения структуры 6 с алколюлятом, таким как NaOMe, NaOiPr, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФА и т.д.



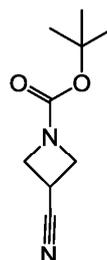
Структура 7



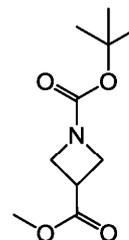
Структура 8



Структура 9



Структура 10



Структура 11

Соединения структуры 4 и структуры 5 могут быть коммерчески доступными или могут быть получены (для n и/или m > 1) взаимодействием соответствующего 2-(2-галоген-(гетеро)арил)ацетонитрила (структура 7) или метил 2-(2-галоген-(гетеро)арил)ацетата (структура 8), соответственно, с N-бензил-N,N-бис-(2-хлорэтил)амином или N-бос-N,N-бис-(2-хлорэтил)амином при 60°C или более 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 путем взаимодействия 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 катализируемым ТФУ 1,3-диполярным циклодобавлением с коммерчески доступным N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламином в ДХМ (лит.: JP2008110971). Для n=m=1 соединение структуры 4 может быть синтезировано путем взаимодействия соединения структуры 9, 10 или 11 с 1,2-дигалоген-(гетеро)арилом, таким как 1-бром-2-фторбензол, в растворителе, таком как ТГФ в присутствии основания, такого как KHMDS (WO 2012/017359). В качестве альтернативы, бром-заместитель может быть заменен на R<sup>3</sup>=алкил на следующей стадии в условиях реакции Негизи или через последовательность Сузуки - гидрирование, известную специалисту в данной области. Структуры 7 и 8 могут быть коммерчески доступными или могут быть приготовлены способом, известным специалисту в данной области.

В зависимости от характера функциональностей, присутствующих в остатке L-R<sup>5</sup> в формуле (I), для этих функциональностей может потребоваться временная защита. Соответствующие защитные группы известны специалисту в данной области и включают, например, бензильную, ацетильную или триалкилсилильную группу для защиты спирта, кеталь - для защиты диола, сложный эфир - для защиты кислоты и т.д. Эти защитные группы могут использоваться в соответствии со стандартной методикой.

Когда соединения формулы (I) получают в форме смесей стереоизомеров, таких как особенно энантиомеры, стереоизомеры могут быть разделены с использованием методов, известных специалистам в данной области: например, путем образования и разделения диастереомерных солей или путем ВЭЖХ над хиральной неподвижной фазой, такой как колонка Daicel ChiralPak AD-H (5 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD (10 мкм), колонка Daicel ChiralPak IA или IB или IC или ID или IE (5 мкм), колонка Daicel ChiralPak AS-H (5 мкм), или колонка (R,R)-Whelk-01 (5 мкм). Типичными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь элюента А (EtOH, в присутствии

или при отсутствии основания, такого как ТЭА и/или диэтиламина, или кислоты, такой как ТФУ) и элюента В (гептан). В условиях сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) элюент А представляет собой  $\text{CO}_2$ , а элюент В представляет собой изопропанол.

Экспериментальная часть.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его объем.

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества использовались без дополнительной очистки в том виде, в котором они были получены. Если не указано иначе, все реакции проводили в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage), препаративной ТСХ (ТСХ-планшеты от Merck, Silica gel 60 F<sub>254</sub>) или препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризуются <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц или 500 МГц Bruker; химические сдвиги приведены в м.д. относительно используемого растворителя; кратности: s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квадруплет, quint=квинтуплет, hex=гексет, hept=гептет, m=мультиплет, br=широкий, константы взаимодействия представлены в Гц) и/или ЖХ-МС (время удержания t<sub>R</sub> представлено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, представлена в г/моль) с использованием условий, перечисленных ниже.

ЖХ-МС с кислотными условиями.

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

ЖХМС-2: Aligent 1100 серии с масс-спектрометрическим детектированием (МС: Finnigan single quadrupole). 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 в течение 5 мин (поток: 4.5 мл/мин).

Препаративная ВЭЖХ с кислотными условиями.

Преп-ВЭЖХ-1: 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 в течение 5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Vis + МС.

Препаративная ВЭЖХ с основными условиями.

Преп -ВЭЖХ-2: 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 в течение 6.5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Vis + МС.

**Сокращения (используемые в данном документе):**

AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BSA	бычий сывороточный альбумин
Bu	бутил, такой как в трет.-Bu (=третичный бутил)
CDI	карбонил диимидазол
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	диизопропил- этиламин, основание Хунига, этил- диизопропиламин
DMA	диметилацетамид
ДМФА	диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодимид
Et	этил (такой как в OEt: этокси)
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Прим.	пример(ы)
ч	час(ы)
HBTU	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'- тетраметилурония
HCl	хлороводородная кислота

HOVt	1-гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
iPr	изопропил
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
LPA	лизофосфатидная кислота
LPA <sub>1</sub>	лизофосфатидный рецептор 1
Me	метил (такой как в OMe: метокси)
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
NaH	гидрид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
POCl <sub>3</sub>	фосфорилхлорид
Pd(OH) <sub>2</sub> /C	гидроксид палладия в древесном угле
преп.	препаративная
КТ	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
TBTU	тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-тетраметилурония
TЭА	триэтиламин
TФУ	трифторуксусная кислота
TГФ	тетрагидрофуран
TСХ	тонкослойная хроматография
TЗР	пропилфосфоновый ангидрид
t <sub>R</sub>	время удержания

Получение промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1.А: 6-хлор-4-метоксипиридин-3-амин.

Смесь 2-хлор-4-метокси-5-нитропиридина (440 мг, 2.33 ммоль), хлорида аммония (624 мг, 11.7 ммоль) и железного порошка (526 мг, 11.7 ммоль) в EtOH (12 мл) и воде (1.2 мл) нагревают при 80°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют через стеклянный фильтр Ватмана и упаривают. Остаток распределяют по частям между EtOAc и водн. насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют EtOAc и объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения 1.А в виде коричневатого твердого вещества (253 мг, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1.В: 6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-амин.

К раствору 2-хлор-4-изопропокси-5-нитропиридина (1 г, 4.62 ммоль) в EtOAc (40 мл) добавляют платину 1% и ванадий 2%, на активированном угле (50-70% смоченный порошок) (75 мг) и платину 3% на активированном угле (25 мг). Реакционную смесь гидрируют при КТ в течение 5 дней, затем фильтруют через целитовую подушку, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения 1-1.В в виде желтого масла (0.87 г, количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (hept, J=6.0 Гц, 1H), 1.29 (d, J=6.0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 1.С: (S)-6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-амин.

Стадия 1. К раствору (S)-(+)-1-метокси-2-пропанола (162 мкл, 1.63 ммоль) в TГФ (5 мл) добавляют NaH (60 мас.%, 93 мг, 2.33 моль). Через 10 мин, раствор 2,4-дихлор-нитропиридина (300 мг, 1.55 ммоль) добавляют к суспензии и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Летучие вещества упаривают и ос-

таток вносят в EtOAc (50 мл), промывают NaHCO<sub>3</sub> (25 мл), потом соляным раствором (25 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением (S)-2-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-5-нитропиридина в виде коричневого твердого вещества (198 мг, выход 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 8.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.14 (td, J<sub>1</sub>=3.6 Гц, J<sub>2</sub>=6.3 Гц, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.3 Гц, 3H).

Стадия 2. (S)-2-Хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-5-нитропиридин (198 мг, 0.80 ммоль) восстанавливают по аналогии с промежуточным соединением I-1.A с получением (S)-6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-амин I-1.C в виде бледно-коричневого масла (160 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 3.62 (dd, J<sub>1</sub>=6.4 Гц, J<sub>2</sub>=10.5 Гц, 1H), 3.56 (dd, J<sub>1</sub>=3.8 Гц, J<sub>2</sub>=10.5 Гц, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение I.D: 6-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин.

6-Хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин I-1.D получают по аналогии с промежуточным соединением I-1.C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.80 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).

Промежуточное соединение I.E: 6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-амин.

6-Хлор-4-циклопропоксипиридин-3-амин I-1.E получают по аналогии с промежуточным соединением I-1.C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 0.90-0.75 (m, 4H).

Промежуточное соединение I.F: 4-метокси-6-метилпиридин-3-амин.

К раствору 6-хлор-4-метокси-6-метил-3-нитропиридина (190 мг, 0.92 ммоль) в MeOH/ТГФ 1:1 (20 мл) добавляют 10% палладий на угле -50% влажности (30 мг). Реакционную смесь гидрируют при КТ в течение 1 ч, дегазируют аргонном, затем фильтруют через целитовую подушку, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырое вещество кристаллизуют в MeCN с получением указанного в заголовке соединения I-1.F в виде грязно-белого твердого вещества (121 мг, выход 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 1.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.03 (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 KHMDS 95% (10.3 мл, 42.9 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрируют до получения масла в вакууме, разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (2×50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Сырое вещество очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила в виде бежевого твердого вещества (7.64 г, выход 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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 NaOH 25% (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3-4 дней (реакция контролируется ЖХМС) и затем охлаждают до 0°C и подкисляют с помощью водн. 2 M HCl. Смесь экстрагируют EtOAc (2×200 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, 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<sub>R</sub>=0.83 мин, [M+1]<sup>+</sup> 423.99; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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, 4H), 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-карбонилхлорид.

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°C в течение 1 ч (контролируется ЖХМС). Реакционную смесь затем упаривают с получением сырого 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорида I-3 в виде воска (620 мг), который используется как таковой.

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 КТ и смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляют водой (120 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором (100 мл), сушат MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Сырое соединение кристаллизуют в ацетонитриле с получением 1-бензил-4-(2-бромфенил)пиперидин-4-карбонитрила (12.6 г, выход 69%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO D6) δ: 7.75 (dd, J<sub>1</sub>=1.3 Гц, J<sub>2</sub>=7.9 Гц, 1H), 7.55 (dd, J<sub>1</sub>=1.6 Гц, J<sub>2</sub>=8.1 Гц, 1H), 7.48 (td, J<sub>1</sub>=1.3 Гц, J<sub>2</sub>=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 при нагревании с обратным холодильником в течение 4 дней (реакция контролируется 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 ещё 15 мин и хранят при 4°C в течение ночи. Белый осадок фильтруют, ополаскивают 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 реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи (реакция контролируется ЖХМС). Реакционную смесь разбавляют EtOAc (200 мл) и экстрагируют 2н. HCl (20 мл). Кислую водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Все органические фазы объединяют (650 мл), промывают соляным раствором (20 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением сырого соединения, которое очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением 1-бензил-4-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества (8.4 г, выход 93 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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% воды (2 г) в MeOH/ТГФ 1:1 (200 мл) гидрируют при КТ в течение 4 дней (реакция контролируется ЖХ-МС). Смесь дегазируют аргоном, фильтруют на целитовой подушке, ополаскивают ТГФ, сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают с получением 4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5.6 г, выход 92%) в виде белого твердого тела. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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 Вос<sub>2</sub>O (4.8 г, 21.9 ммоль) перемешивают при КТ в течение 24 ч. Затем добавляют воду с последующим добавлением 1н. HCl чтобы довести значение pH до 1. Реакционную смесь экстрагируют четыре раза ДХМ (4×200 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, сушат, фильтруют и упаривают с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты I-4 (9 г, количественный выход) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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).

В качестве альтернативы, соединение 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 на стадии 3 (выход 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 7.44 (dd,  $J_1=1.5$  Гц,  $J_2=0$  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. Дегазированная 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% воды (100 мг) в MeOH/ТГФ 1:1 (60 мл) гидрируют при КТ в течение 1 ч (реакция контролируется ЖХ-МС). Смесь дегазируют аргоном, фильтруют на целитовой подушке, ополаскивают ТГФ, сушат над MgSO<sub>4</sub> 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 КТ, добавляют воду (100 мл) и водный слой экстрагируют EtOAc (150 мл, 50 мл), объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением 2-(2-бромфенил)акрилонитрила (561 мг, выход 27%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 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 добавля-

ют ТФУ (208 мкл, 2.66 ммоль) при охлаждении льдом. После возвращения к КТ, реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь затем выливают в воду (25 мл) и экстрагируют ДХМ (2×50 мл), объединенные органические экстракты промывают  $\text{NaHCO}_3$ , потом соляным раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) 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,  $[M+1]^+$  341.22 и 343.20.

Стадия 3. 1-Бензил-3-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбонитрил (495 мг, 1.45 ммоль) подвергается гидролизу в условиях, описанных для соединения 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,  $[M+1]^+$  360.16 и 362.16.

Промежуточное соединение 6: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору I-2 (5.0 г, 11.8 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляют конц. серную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $75^\circ\text{C}$  в течение 24 ч и затем упаривают. Остаток растворяют в  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и промывают насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Фазы разделяют и органическую фазу промывают соляным раствором (50 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью хроматографии (хроматография на системе Combiflash Hept / $\text{EtOAc}$  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. К раствору метил 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоксилата (4.12 г, 9.44 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляют сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (2.5 г, 14.2 ммоль) с последующим добавлением  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.5 г) и воды (25 мл). Затем добавляют  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (327 мг, 0.28 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при  $80^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Воду добавляют при КТ и реакционную смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью хроматография (Combiflash, Hept / $\text{EtOAc}$  9:1) 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,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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. К раствору метил 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксилата (3.64 г, 9.16 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{TGF}$  1:1 (20 мл) добавляют водн. 2 М  $\text{LiOH}$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 дней, затем охлаждают до  $5^\circ\text{C}$  и подкисляют до значения pH 4 с помощью 2 М  $\text{HCl}$ . Реакционную смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают 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,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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%  $\text{HCl}$  раствора (18 мл) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  20% (1.6 г) в  $\text{MeOH}$  (100 мл) дегазируют и затем гидрируют при 1 бар в течение 18 ч (реакция контролируется ЖХМС). Реакционную смесь затем дегазируют аргоном и фильтруют на целитовой подушке, которую ополаскивают  $\text{MeOH}$ . Летучие вещества упаривают и остаток кристаллизируют в  $\text{MeCN}$  с получением гидрохлорида 3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде твердого белого вещества (1.17 г, выход 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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.  $\text{HCl}$  при  $5^\circ\text{C}$  для установления значения pH 1, и реакционную смесь экстрагируют ДХМ (4 раза). Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью хроматография (CombiFlash Hept/ $\text{EtOAc}$  1.5:1) с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-6 в виде твердого белого 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), 2.61-2.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 7: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 1-7 получают из 1-бром-2,3-дифтор-бензола в соответствии с методом, описанным для промежуточного соединения 1-6.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.24 (dd,  $J_1=13.8$  Гц,  $J_2=7.9$  Гц, 1H), 7.10 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 6.86 (dd,  $J_1=11.3$  Гц,  $J_2=8.3$  Гц, 1H), 4.58 (d,  $J=8.6$  Гц, 2H), 4.32 (d,  $J=8.6$  Гц, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d,  $J=6.6$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 8: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение I-8 получают из 1-бром-2,4-дифтор-бензола в соответствии с методом, описанным для промежуточного соединения I-6.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.30 (s br, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02 (td,  $J_1=2.5$  Гц,  $J_2=8.3$  Гц, 1H), 6.87 (dd,  $J_1=2.6$  Гц,  $J_2=10.1$  Гц, 1H), 4.62 (d,  $J=8.6$  Гц, 2H), 4.31 (d,  $J=8.6$  Гц, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 9: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-9 получают по аналогии с I-6, исходя из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила и циклопентен-1-илбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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 10: 3-(3-бромпиридин-2-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновая кислота.

3-(3-Бромпиридин-2-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-10 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из 1-Вос-3-цианоазетидина и 3-бром-2-фторпиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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 11: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-11 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,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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 12: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-хлорпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-(3-хлорпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-12 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из 1-Вос-3-цианоазетидина и 3-хлор-4-цианопиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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 13: 1-бензил-4-(2-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

1-Бензил-4-(2-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-13 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 14: 1-бензил-4-(4-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

1-Бензил-4-(4-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-14 получают в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения I-4. ЖХМС-2:  $t_R=0.49$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  331.11.

Промежуточное соединение 15: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-хлорпиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-(3-хлорпиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-15 получают по аналогии с методикой, описанной для I-6, исходя из 1-Вос-3-цианоазетидина и 2,3-дихлорпиразина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO D6}$ )  $\delta$ : 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 16: 4-(5-бромпиридин-4-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

4-(5-Бромпиридин-4-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-16 можно получить по аналогии с методикой, описанной в WO 2009051715, исходя из трет-бутил бис-(2-хлорэтил)карбамата и 2-(5-хлорпиридин-4-ил)ацетонитрила.

Промежуточное соединение 17: 4-(4-бромпиридин-5-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

4-(4-Бромпиридин-5-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту I-17 можно получить по аналогии с методикой, описанной в WO 2009051715, исходя из трет-бутил бис-(2-хлорэтил)карбамата и 2-(4-бромпиридин-5-ил)ацетонитрила. 2-(4-Бромпиридин-5-ил)ацетонитрил может быть синтезирован нуклеофильным замещением цианида натрия на 4-бром-5-(бромметил)пиримидине.

### Примеры

Пример 1: N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-6 (110 мг, 0.34 ммоль) и ДМФА (0.3 мл) в пиридине (3 мл) по каплям добавляют  $\text{POCl}_3$  (47 мкл, 0.52 ммоль) в течение 35 мин (полное превращение в его ацилхлорид контролируется ЖХМС с гасением

MeOH). Далее, раствор 6-фтор-4-метоксипиридин-3-амина (50.5 мг, 0.34 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют к реакционной смеси. Через несколько часов, смесь гасят водой, а потом NaHCO<sub>3</sub>. Водный раствор затем экстрагируют EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата (77 мг, выход 50%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.28 мин, [M+1]<sup>+</sup> 444.20.

Стадия 2. К раствору трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата (76 мг, 0.17 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют HCl 4н. в диоксане (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Летучие вещества упаривают с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения Прим. 1 в виде твердого белого вещества (70 мг, количественный выход). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.58 мин, [M+1]<sup>+</sup> 344.28. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.66 (d, J=10.4 Гц, 2H), 4.40 (d, J=10.4 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Примеры 2-17 получают по аналогии с методикой, описанной для прим. 1 с использованием коммерчески доступного или синтезированного пиридин-3-амина и промежуточного соединения I-4, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10 или I-11. В случае, когда используют I-10, осуществляют последовательность: реакция Сузуки/гидрирование (PtO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>) для введения iPr звена после амидного сочетания.

Таблица 1

Примеры 2-17

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 2	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксипиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 326.21 t <sub>R</sub> 0.35
Прим. 3	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 360.24 t <sub>R</sub> 0.62
Прим. 4	N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 404.22 и 406.22 t <sub>R</sub> 0.64
Прим. 5	N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 374.27 t <sub>R</sub> 0.69
Прим. 6	N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 388.32 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 7	N-(6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 386.30 t <sub>R</sub> 0.71
Прим. 8	N-(6-хлор-4-(2-метоксизтокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 404.31 t <sub>R</sub> 0.64
Прим. 9	(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 418.32 t <sub>R</sub> 0.69
Прим. 10	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 388.28 t <sub>R</sub> 0.66
Прим. 11	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 340,29 t <sub>R</sub> 0.35
Прим. 12	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 394.30 t <sub>R</sub> 0.69
Прим. 13	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 378.22 t <sub>R</sub> 0.62
Прим. 14	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 378.22 t <sub>R</sub> 0.62
Прим. 15	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 361.25 t <sub>R</sub> 0.55
Прим. 16	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 379.23 t <sub>R</sub> 0.57
Прим. 17	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 386.28 t <sub>R</sub> 0.71

Пример 18-1: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) и 2-йодпропана (15.6 мкл, 0.15 ммоль) в сухом MeOH (2 мл), добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 мг, 0.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. Смесь затем упаривают и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 18-1 в виде белого порошка (17 мг, выход 30 %). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.68 мин, [M+1]<sup>+</sup> 402.30.

Примеры 18-2-18-7 синтезируют путем нуклеофильного замещения, используя методологию, описанную, например, для прим. 18-1, исходя из прим. 3 и различных галогеналканов. Функциональные группы, такие как кислота, амин или спирт, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные бензиловые эфиры омыливают с помощью 2н. LiOH после стадии N-алкилирования.

Таблица 2

Пример 18-2-18-7

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 18-2	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 416.33 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 18-3	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 404.29 t <sub>R</sub> 0.62
Прим. 18-4	1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 456.32 t <sub>R</sub> 0.67
Прим. 18-5	1-(3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 470.33 t <sub>R</sub> 0.65
Прим. 18-6	2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)уксусная кислота	[M+1] <sup>+</sup> 418.30 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 18-7	1-(2-аминоэтил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 403.02 t <sub>R</sub> 0.88

Пример 18-8: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-циклобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Раствор прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) и циклобутанона (29.5 мг, 0.42 ммоль) в сухом MeOH (2 мл) перемешивают в инертной атмосфере в течение 2 ч. Затем добавляют цианоборогидрид (43 мг, 0.70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч (реакция контролируется ЖХМС) и затем гасят водой (2 мл). Смесь разбавляют MeCN (2 мл) и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 18-8 в виде твердого белого вещества (14 мг, выход 24%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.70 мин, [M+1]<sup>+</sup> 414.32.

Примеры 18-9-18-27 синтезируют из прим. 3, прим. 4, прим. 5, прим. 6 или прим. 10 с помощью восстановительного аминирования, как описано для прим. 18-8. Функциональные группы, такие как кислота или спирт, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляются с помощью 2н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

## Примеры 18-9-18-27

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 18-9	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 416.29 t <sub>R</sub> 0.70
Прим. 18-10	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 432.32 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 18-11	(R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 474.34 t <sub>R</sub> 0.75
Прим. 18-12	(R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 434.32 t <sub>R</sub> 0.61
Прим. 18-13	1-((1H-пиразол-3-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 440.32 t <sub>R</sub> 0.65
Прим. 18-14	1-((1H-пиразол-4-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 440.31 t <sub>R</sub> 0.64
Прим. 18-15	1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 441.31 t <sub>R</sub> 0.63
Прим. 18-16	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 488.31 t <sub>R</sub> 0.77
Прим. 18-17	4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 474.34 t <sub>R</sub> 0.71
Прим. 18-18	метил 4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 502.37 t <sub>R</sub> 0.83
Прим. 18-19	4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.34 t <sub>R</sub> 0.77
Прим. 18-20	4-(3-((6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.34 t <sub>R</sub> 0.82
Прим. 18-21	метил 4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 516.38 t <sub>R</sub> 0.79
Прим. 18-22	4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.36 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 18-23	4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 518.28 и 520.28 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 18-24	этил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] <sup>+</sup> 516.36 t <sub>R</sub> 0.85
Прим. 18-25	5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.36 t <sub>R</sub> 0.73
Прим. 1 8-26	этил 5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] <sup>+</sup> 530.42 t <sub>R</sub> 0.89
Прим. 18-27	5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.36 t <sub>R</sub> 0.79

Прим. 18-28: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(сульфамоиламино)этил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору 1-(2-аминоэтил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 18-7 (25 мг, 0.05 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют ТЭА (22 мкл, 0.16 ммоль) с последующим добавлением сульфонамида (10 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение двух дней. Летучие вещества упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 18-28 в виде бледно-желтого масла (10 мг, выход 39%). ЖХМС-1:  $t_R=0.63$  мин,  $[M+1]^+$  482.30.

Пример 19-1: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-гидроксипропаноил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 3 (30 мг, 0.08 ммоль) и 3-гидроксипропионовой кислоты (37.5 мг, 0.12 ммоль) в ДМФА (2 мл), добавляют EDC (21 мг, 0.11 ммоль), HOBT (17 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA (43 мкл, 0.25 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч перед тем, как его разбавляют насыщ.водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют дважды EtOAc. Объединенные орг. экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 19-1 (7 мг, выход 19%) в виде белого твердого тела; ЖХМС-1:  $t_R=0.92$  мин,  $[M+1]^+$  432.29.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 7.73-4.63 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.12 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Примеры 19-2-19-23 синтезируют из прим. 1, прим. 3, прим. 4, прим. 5 или прим. 10 путем амидного сочетания с ацилхлоридом или карбоновой кислотой в присутствии EDC/HOBT, или T3P и органического основания (DIPEA, пиридин, например), как показано для прим. 19-1. Функциональные группы, такие как кислота или спирт, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляются с помощью 2н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Таблица 4

Примеры 19-2-19-23

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 19-2	1-ацетил-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 402.27 $t_R$ 0.99
Прим. 19-3	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-формил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 388.26 $t_R$ 0.99
Прим. 19-4	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 444.30 $t_R$ 0.98
Прим. 19-5	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-гидроксиизоксазол-5-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 471.28 $t_R$ 1.04
Прим. 19-6	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-гидрокси-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 472.26 $t_R$ 1.09
Прим. 19-7	1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 469.28 $t_R$ 1.03
Прим. 19-8	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 483.32 $t_R$ 0.99
Прим. 19-9	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 499.30 $t_R$ 0.91
Прим. 19-10	1-(2-(2H-тетразол-2-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 470.31 $t_R$ 0.99
Прим. 19-11	1-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 469.28 $t_R$ 0.96
Прим. 19-12	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пирозол-4-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 484.29 $t_R$ 0.90

Прим. 19-13	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-ил)ацетил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 484.31 t <sub>R</sub> 0.88
Прим. 19-14	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(сульфамонилглицил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 496.29 t <sub>R</sub> 0.93
Прим. 19-15	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((метилсульфонил)глицил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 495.25 t <sub>R</sub> 0.97
Прим. 19-16	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонил)ацетил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 480.26 t <sub>R</sub> 0.98
Прим. 19-17	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 502.33 t <sub>R</sub> 1.17
Прим. 19-18	4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 488.34 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 19-19	4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-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> 1.09
Прим. 19-20	4-(4-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 498.33 t <sub>R</sub> 1.12
Прим. 19-21	метил 4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] <sup>+</sup> 516.36 t <sub>R</sub> 1.25
Прим. 19-22	4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 502.30 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 19-23	4-(3-((6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 472.40 t <sub>R</sub> 1.01

Пример 20-1: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоксаид.

Метансульфонил хлорид (22 мкл, 0.28 ммоль) добавляют к раствору прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) и DIPEA (96 мкл, 0.56 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем разбавляют ДХМ (50 мл) и промывают насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, а потом соляным раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 20-1 в виде белого порошка (41 мг, выход 67%) ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.09 мин, [M+1]<sup>+</sup> 438.26.

Примеры 20-2-20-5 синтезируют по аналогии с прим. 20-1 из прим. 3 и различных сульфонилов.

Таблица 5

Примеры 20-2-20-5

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 20-2	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-метоксиэтил)сульфонил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 482.26 t <sub>R</sub> 1.13
Прим. 20-3	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 468.23 t <sub>R</sub> 1.01
Прим. 20-4	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2-диметиламино)этил)сульфонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 495.30 t <sub>R</sub> 0.72
Прим. 20-5	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-илсульфонил)азетидин-3-карбоксаид	[M+1] <sup>+</sup> 480.27 t <sub>R</sub> 1.10

Пример 21-1: N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 1 (35 мг, 0.09 ммоль) и ТЭА (39 мкл, 0.28 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют сульфамид (18 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч и затем упаривают. Сырое соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 21-1 в виде твердого белого вещества (15 мг, выход 39%). ЖХМС-1:  $t_R=0.94$  мин,  $[M+1]^+$  423.29.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО D6)  $\delta$ : 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.14 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Примеры 21-2-21-19 синтезируют в соответствии с методологией, описанной для прим. 21-1 исходя из прим. 2-прим. 17.

Таблица 6

Примеры 21-2-21-19

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 21-2	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 439.29 $t_R$ 1.00
Прим. 21-3	N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 453.26 $t_R$ 1.08
Прим. 21-4	N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 467.28 $t_R$ 1.13
Прим. 21-5	N-(6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 465.27 $t_R$ 1.10
Прим. 21-6	N-(6-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 483.29 $t_R$ 1.01
Прим. 21-7	(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 497.31 $t_R$ 1.07
Прим. 21-8	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилпиперидин-4-карбоксамид	$[M+1]^+$ 467.30 $t_R$ 1.06
Прим. 21-9	N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 483.18 и 485.18 $t_R$ 1.03
Прим. 21-10	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 419.31 $t_R$ 0.57
Прим. 21-11	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 473.29 $t_R$ 1.08
Прим. 21-12	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-метилсульфамоил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 453.26 $t_R$ 1.08
Прим. 21-13	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(N-циклопропилсульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 479.26 $t_R$ 1.15
Прим. 21-14	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 457.25 $t_R$ 1.02
Прим. 21-15	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 457.23 $t_R$ 1.01
Прим. 21-16	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 440.25 $t_R$ 0.91
Прим. 21-17	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 458.22 $t_R$ 0.95
Прим. 21-18	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксипиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 405.28 $t_R$ 0.57
Прим. 21-19	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-циклопентилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 465.23 $t_R$ 1.09

Пример 21-20: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(N-(2-метоксиэтил)сульфамоил)азетидин-3-карбоксамида.

Стадия 1. К раствору хлорсульфонил изоцианату (42 мкл, 0.48 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждают до 0°C и добавляют раствор 2-бромэтанола (34 мкл, 0.48 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют раствор 2-метоксиэтиламин (0.48 ммоль, 0.42 ммоль) в ДХМ (1 мл) с последующим добавлением ТЭА (200 мкл, 1.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч затем при 35°C в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривают с получением сырого N-(2-метоксиэтил)-2-оксооксазолидин-3-сульфонамида, который используется как таковой на следующей стадии.

Стадия 2. К раствору N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида прим. 3 (49 мг, 0.14 ммоль) и ТЭА (2 мл) в ДМФА (2.5 мл) добавляют N-(2-метоксиэтил)-2-оксооксазолидин-3-сульфонамид (86 мг, 0.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 18 ч и затем упаривают. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением прим. 21-20 в виде желтого масла (15 мг, выход 22% за 2 стадии). ЖХМС-1:  $t_R=1.10$  мин,  $[M+1]^+$  497.26.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.83 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.52 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 4.34 (d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t,  $J=5.5$  Гц, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (t,  $J=5.5$  Гц, 2H), 2.57 (hept,  $J=6.8$  Гц, 1H), 1.16 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Пример 21-21: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(N-(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамида.

Стадия 1. Раствор хлорсульфонил изоцианата (12 мкл, 0.14 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждают до 0°C и добавляют раствор 2-бромэтанола (10 мкл, 0.14 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (1 мл) с последующим добавлением ТЭА (78 мкл, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением сырого N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)сульфонил)азетидин-3-карбоксамида.

Стадия 2. N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)сульфонил)азетидин-3-карбоксамида растворяют в MeOH (2 мл) и обрабатывают NaOH 1 M (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч, затем упаривают и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 21-21 в виде твердого вещества (43 мг, выход 65% за 2 стадии). ЖХМС-1:  $t_R=0.99$  мин,  $[M+1]^+$  483.27.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.22 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (t,  $J=5.7$  Гц, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.84 (t,  $J=4.9$  Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.42 (hept,  $J=6.7$  Гц, 1H), 1.13 (d,  $J=6.7$  Гц, 6H).

Пример 22-1: N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамида.

Метод А.

К раствору прим. 3 (40 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA (56 мкл, 0.33 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляют (триметилсилил)изоцианат (26 мкл, 0.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч (ход реакции отслеживают с помощью ЖХМС) и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 22-1 в виде твердого белого вещества (24 мг, выход 55%); ЖХМС-1:  $t_R=0.91$  мин,  $[M+1]^+$  403.30.

Пример 22-2: N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1-метилазетидин-1,3-дикарбоксамида.

Метод В.

К раствору прим. 3 (30 мг, 0.08 ммоль) и DIPEA (42 мкл, 0.25 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют N-сукцинимидил-N-метилкарбамат (22 мг, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч (ход реакции отслеживают с помощью ЖХМС) и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 22-2 в виде твердого белого вещества (9 мг, выход 28%). ЖХМС-1:  $t_R=0.96$  мин,  $[M+1]^+$  417.33.

Примеры 22-3-22-16 синтезируют с использованием Метода А или В, описанного для прим. 22-1 и прим. 22-2 соответственно, исходя из прим. 3, прим. 9 или прим. 15. Для Метода В, реагент N-сукцинимидил карбамат может быть заменен карбамоилхлоридом, таким как диметилкарбамоилхлорид. Функциональные группы, такие как кислота или спирт, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляются с помощью 2н. LiOH на второй стадии.

Примеры 22-3-22-16

Пример	Название	Метод	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 22-3	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-этил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 431.30 t <sub>R</sub> 1.02
Прим. 22-4	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-изопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 445.33 t <sub>R</sub> 1.08
Прим. 22-5	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-циклопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 443.32 t <sub>R</sub> 1.03
Прим. 22-6	(S)-N3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N1-циклопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 501.32 t <sub>R</sub> 1.10
Прим. 22-7	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-циклопропил-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 444.10 t <sub>R</sub> 0.95
Прим. 22-8	2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)этил метакрилат	A	[M+1] <sup>+</sup> 515.33 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 22-9	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-N1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 477.31 t <sub>R</sub> 0.90
Прим. 22-10	N3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1-(2-метоксиэтил)азетидин-1,3-дикарбоксамид	A	[M+1] <sup>+</sup> 461.31 t <sub>R</sub> 0.99
Прим. 22-11	этил 3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)глицинат	A	[M+1] <sup>+</sup> 489.33 t <sub>R</sub> 1.40
Прим. 22-12	3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбонил)глицин	A	[M+1] <sup>+</sup> 461.28 t <sub>R</sub> 0.92
Прим. 22-13	этил 3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)пропаноат	A	[M+1] <sup>+</sup> 503.33 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 22-14	3-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксамидо)пропановая кислота	A	[M+1] <sup>+</sup> 476.32 t <sub>R</sub> 0.93
Прим. 22-15	N <sup>3</sup> -(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N1,N1-диметилазетидин-1,3-дикарбоксамид	B	[M+1] <sup>+</sup> 431.31 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 22-16	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(морфолин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид	B	[M+1] <sup>+</sup> 473.33 t <sub>R</sub> 1.05

Прим. 23-1: метил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору прим. 3 (30 мг, 0.08 ммоль) и DIPEA (42 мкл, 0.25 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют метил хлорформиат (10 мкл, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 23-1 в виде твердого белого вещества (33 мг, выход 95%). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.14 мин, [M+1]<sup>+</sup> 418.30. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.25 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.85-4.63 (m, 2H), 4.56-4.32 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (sept, J=6.6 Гц, 1H), 1.13 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Прим. 23-2: 2-метоксиэтил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат.

2-Метоксиэтил 3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат.

Прим. 23-2 получают из метоксиэтил хлорформиата в соответствии с методологией, описанной для прим. 23-1. Белое твердое вещество. ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=1.13 мин, [M+1]<sup>+</sup> 462.31.

Пример 24-1: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) в диоксане (2 мл), добавляют 4-бром-3-метилпиридин (95 мг, 0.55 ммоль), NaOtBu (20 мг, 0.21 ммоль) и Pd катализатор SK-C002-A (4.2 мг, 0.007 ммоль). Полученную смесь дегазируют и перемешивают при 100°C в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтруют на шприцевом фильтре и затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 24-1 в виде коричневатого масла (1 мг, выход 2%). ЖХМС-1:  $t_R=0.76$  мин,  $[M+1]^+$  451.33.

Пример 24-2: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Прим. 3 (44 мг, 0.12 ммоль), 4-бром-3-фторпиридин (43 мг, 0.24 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (59 мг, 0.18 ммоль) суспендируют в DMA и смесь перемешивают при 90°C в течение 18 ч (реакция контролируется ЖХ-МС). Смесь охлаждают до КТ, разбавляют EtOAc (50 мл) и промывают последовательно водой и соляным раствором. Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают.

Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 24-2 в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, выход 36%). ЖХМС-1:  $t_R=0.75$  мин,  $[M+1]^+$  455.28;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.28 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Примеры 24-3-24-26 синтезируют в соответствии с методологией, описанной для прим. 24-2, исходя из прим. 3 или прим. 10. DMA можно заменить на ДМФА, и  $Cs_2CO_3$  можно заменить на DIPEA. Функциональные группы, такие как кислота или спирт, могут быть защищены соответствующей защитной группой. Например, сложные эфиры омыляются с помощью 2н. LiOH на второй стадии.

Таблица 8

Примеры 24-3-24-26

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 24-3	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 469.29 $t_R$ 0.78
Прим. 24-4	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 469.30 $t_R$ 0.77
Прим. 24-5	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 451.31 $t_R$ 0.76
Прим. 24-6	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 465.33 $t_R$ 0.79
Прим. 24-7	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(4-фторпиридин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 455.28 $t_R$ 1.23
Прим. 24-8	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-цианопиримидин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 463.29 $t_R$ 1.22
Прим. 24-9	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 456.28 $t_R$ 1.25
Прим. 24-10	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 456.29 $t_R$ 1.09
Прим. 24-11	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 438.32 $t_R$ 0.73

Прим. 24-12	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 452.32 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 24-13	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(5-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 452.32 t <sub>R</sub> 0.76
Прим. 24-14	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(6-метилпиримидин-4-ил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 452.31 t <sub>R</sub> 0.74
Прим. 24-15	1-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)-N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 486.25 t <sub>R</sub> 1.27
Прим. 24-16	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 470.32 t <sub>R</sub> 0.92
Прим. 24-17	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-4-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 484.32 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 24-18	N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M+1] <sup>+</sup> 498.32 t <sub>R</sub> 0.94
Прим. 24-19	метил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 496.31 t <sub>R</sub> 1.15
Прим. 24-20	5-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 482.30 t <sub>R</sub> 1.05
Прим. 24-21	метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)никотинат	[M+1] <sup>+</sup> 495.30 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 24-22	метил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 496.30 t <sub>R</sub> 1.24
Прим. 24-23	2-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 482.28 t <sub>R</sub> 1.07
Прим. 24-24	метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 495.96 t <sub>R</sub> 1.11
Прим. 24-25	этил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат	[M+1] <sup>+</sup> 499.28 t <sub>R</sub> 1.23
Прим. 24-26	2-(3-((6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота	[M+1] <sup>+</sup> 471.26 t <sub>R</sub> 1.06

Пример 25: N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-тетразол-5-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. Раствор цианогенбромида 5н. в CH<sub>3</sub>CN (164 мкл, 0.04 ммоль) добавляют к раствору прим. 3 (48 мг, 0.13 ммоль) и ацетата натрия в MeOH (2.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи, затем гасят водой и разбавляют EtOAc (30 мл). Органические раствор промывают водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, а потом соляным раствором, и сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением сырого N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-1-циано-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид в виде желтого масла (78 мг).

Стадия 2. К раствору сырого N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-1-циано-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид (51 мг, 0.13 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляют хлорид аммония (11 мг, 0.2 ммоль) и азид натрия (13 мг, 0.2 ммоль) при КТ. Затем смесь нагревают до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вводят инъекцией в преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 25 в виде твердого белого вещества (2.4 мг, выход 4% за 2 стадии). ЖХМС-1: t<sub>R</sub>=0.97 мин, [M+1]<sup>+</sup> 428.16.

Пример 26: N-(6-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид.

К раствору прим. 3 (50 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (3 мл), добавляют хлорацетилизотиоцианата (17.5 мкл, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ (за ходом реакции следят с помо-

шью ЖХМС). Смесь выливают в воду и экстрагируют ДХМ (2×15 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в ТГФ (2 мл) и добавляют DBU (41 мкл, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 дня, затем выливают в водн. 1н. HCl и экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением прим. 26 в виде желтого масла (37 мг, 67% за 2 стадии). ЖХМС-1:  $t_R=0.97$  мин,  $[M+1]^+$  443.28.

Пример 27: N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. Прим. 3 (40 мг, 0.11 ммоль) растворяют в EtOH (0.5 мл) и добавляют ТЭА (46.4 мкл, 0.33 ммоль). Смесь затем добавляют по каплям к раствору 3,4-диэтокси-3-циклобутен-1,2-диона (19.7 мкл, 0.13 ммоль) в EtOH (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Летучие вещества упаривают, и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-2) с получением N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид в виде твердого белого вещества (50 мг, 93% выход).

Стадия 2. К раствору N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид (50 мг, 0.10 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют при КТ 4н. HCl в диоксане (1 мл) и одну каплю воды. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Летучие вещества упаривают и остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (условия преп-ВЭЖХ-1) с получением указанного в заголовке соединения прим. 27 в виде грязно-белого твердого вещества (5 мг, выход 11%). ЖХМС-1:  $t_R=1.12$  мин,  $[M+1]^+$  456.27.

Биологические анализы.

Анализ набора бета-аррестина для определения значений  $IC_{50}$  для  $LPAR_1$  человека.

Клетки Tango™ EDG2-bla U2OS получают от Invitrogen. Эти клетки содержат кДНК рецептора  $LPAR_1$  человека, связанную с сайтом протеазы TEV, и фактор транскрипции Gal4-VP16, интегрированный в родительскую клеточную линию Tango™ GPCR-bla U2OS. Эта родительская клеточная линия стабильно экспрессирует слитый белок бета-аррестин/протеаза TEV и репортерный ген бета-лактамазы (bla) под контролем элемента ответа UAS. При связывании LPA (агониста) рецептор  $LPAR_1$  активируется, что приводит к рекрутированию аррестин-протеазы и протеолитическому высвобождению фактора транскрипции: фактор транскрипции затем регулирует транскрипцию репортерной конструкции бета-лактамазы, которая измеряется при добавлении субстрата живых клеток.

10'000 клеток Tango™ EDG2-bla U2OS высевают 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%  $CO_2$ . Для анализов на антагонисты добавляют 5 мкл тестируемого соединения (серия разведений в ДМСО/Freestyle 293 Expression medium/0,1% БСА без жирных кислот (Sigma)) или буферный контроль добавляют в перерасчете на лунку и инкубируют в течение 30 мин при 37°C, 5%  $CO_2$ . Добавляют 5 мкл LPA 18:1 (конечная концентрация 500 нМ) (раствор в среде Freestyle 293 Expression/0,1% БСА без жирных кислот (Sigma)) на лунку и планшет инкубируют в течение 16 ч при 37°C, 5%  $CO_2$ . Затем клетки загружают субстратом LiveBLAzer-FRET™ B/G Substrate (Invitrogen) в течение 2 ч в темноте и измеряют эмиссию флуоресценции при 460 нм и 530 нм с помощью ридера SynergyMx (BioTek). После вычитания фона из обоих каналов рассчитывается коэффициент выбросов 460/530 нм для каждой лунки, затем наносится график и аппроксимируется 4-параметрическая логистическая функция для получения значений  $IC_{50}$ .  $IC_{50}$  означает концентрацию антагониста, ингибирующую 50% максимального ответа.

Антагонистическая активность (значения  $IC_{50}$ ) приведенных в качестве примеров соединений была измерена, и антагонистическая активность отображена в табл. 9.

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	48	19-3	9	22-1	22
2	74	19-4	385	22-2	12
3	4	19-5	270	22-3	6
4	6	19-6	61	22-4	9
5	3	19-7	15	22-5	5
6	3	19-8	43	22-6	3
7	41	19-9	52	22-7	18
8	252	19-10	17	22-8	12
9	4	19-11	107	22-9	34
10	12	19-12	24	22-10	15
11	36	19-13	112	22-11	18
12	1200	19-14	67	22-12	431
13	3	19-15	37	22-13	7
14	12	19-16	54	22-14	204
15	196	19-17	43	22-15	74
16	419	19-18	88	22-16	201
17	3	19-19	21	23-1	6
18-1	9	19-20	22	23-2	69
18-2	35	19-21	72	24-1	2
18-3	37	19-22	12	24-2	2
18-4	143	19-23	100	24-3	2
18-5	347	20-1	11	24-4	2
18-6	128	20-2	608	24-5	3
18-7	44	20-3	21	24-6	91
18-8	3	20-4	472	24-7	1
18-9	22	20-5	34	24-8	1
18-10	76	21-1	17	24-9	8
18-11	136	21-2	3	24-10	2
18-12	28	21-3	2	24-11	5
18-13	129	21-4	1	24-12	7
18-14	74	21-5	6	24-13	5
18-15	61	21-6	44	24-14	8
18-16	111	21-7	3	24-15	29
18-17	27	21-8	16	24-16	13
18-18	142	21-9	2	24-17	3
18-19	21	21-10	37	24-18	5
18-20	16	21-11	42	24-19	9
18-21	19	21-12	19	24-20	145
18-22	79	21-13	22	24-21	12
18-23	56	21-14	4	24-22	22
18-24	156	21-15	5	24-23	3150
18-25	47	21-16	12	24-24	24
18-26	72	21-17	16	24-25	15
18-27	21	21-18	1560	24-26	91
18-28	17	21--19	4	25	270
19-1	127	21-20	73	26	12
19-2	19	21-21	56	27	55

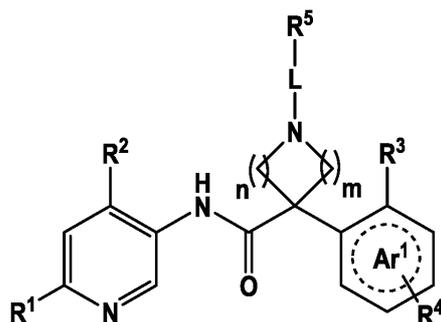
Оценка эффективности *in vivo*.

Эффективность соединений формулы (I) *in vivo* может быть определена с использованием мышинной модели LPA-индуцированной транссудация кожи. Самок мышей Balb/c обрабатывают либо носителем, либо тестируемым соединением (например, в дозе 30 мг/кг или 100 мг/кг перорально) в течение по меньшей мере 1 ч до введения маркера альбумина Evans blue (50 мг/кг, внутривенно, 0,9% NaCl) и последующим заражением LPA (5 мкг, *i.d.*). Через 30 мин мышей умерщвляют путем ингаляции CO<sub>2</sub>. Диски кожи с мест инъекции удаляют, дигерируют в формамиде (500 мкл, 37°C, 24 ч) и количественно определяют содержание синего Evans с помощью колориметрического анализа. Результаты выражаются в виде экстравазированного синего Evans в перерасчете на диск кожи (мкг/диск).

В качестве примера, выбранное соединение согласно настоящему изобретению, прим. 21-2, способно эффективно снижать LPA-индуцированную транссудация после перорального введения 30 мг/кг мышам по сравнению с группой животных, получавших только носитель. Снижение транссудации по сравнению с группой, которая получала носитель, составило ≥60%.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где  $R^1$  представляет собой водород, галоген, метил или трифторметил;  
 $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкокси, циклопропилокси или метокси- $C_{2-3}$ алкокси;  
 $Ar^1$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где указанная группа  $Ar^1$  замещена  $R^3$  и  $R^4$ ,  
где  $R^3$  представляет собой *n*-пропил, изопропил, или  $C_{3-6}$ циклоалкил; и  
 $R^4$  представляет собой один заместитель, независимо выбранный из водорода, фтора, метила и метокси;

*m* и *n* независимо представляют собой целое число 1 или 2 и  
группа  $-L-R^5$  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;  
 $-CO-H$ ;  
 $-L^1-CO-R^{C11}$ , где  $R^{C11}$  независимо представляет собой гидрокси или  $-O-C_{1-6}$ алкил; и  
 $-L^1$ - независимо представляет собой  
 $-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-CO-NH-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^2$ -гидрокси; где  $-L^2$ - представляет собой  
 $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-, где в вышеупомянутых группах указанный  $C_{2-6}$ алкилен независимо незамещен или монозамещен гидрокси; или  
3,4-диоксоциклобут-1-ен-1,2-диил;  
 $-L^3-O-R^{O31}$ , где  $R^{O31}$  представляет собой  $-C_{1-4}$ алкил или  $-CO-C_{2-4}$ алкенил; и  
 $-L^3$ - независимо представляет собой  
 $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-O-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-NH-C_{2-6}$ алкилен- или  $-SO_2-NH-C_{2-6}$ алкилен-;  
 $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$ , где независимо  $R^{N1}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил и  $R^{N2}$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил или  $-SO_2-C_{1-4}$ алкил; и  
 $-L^4$ - независимо представляет собой  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$ , где  $R^{N3}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N4}$  представляет собой  $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$ , где независимо  $R^{N53}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил и  $R^{N54}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил; и  
 $-L^5$ - независимо представляет собой  
 $-C_{2-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- или  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ , где  $R^{N5}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  $R^{N6}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил 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; трифторметил или гидрокси; и  
 $-L^8$ - независимо представляет собой  
 $-C_{1-6}$ алкилен-,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен-,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкилен-;  
 $-L^9-HET^1$ , где  $HET^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из фуридила, имидазолила, пирролила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и пиридинила, где указанный  $HET^1$  независимо незамещен или моно-, или ди-замещен, где заместители независимо выбраны из  
 $C_{1-4}$ алкила; галогена; циано; гидрокси; гидроксиметила;  $-C_{0-2}$ алкилен- $COOR^{O92}$ , где  $R^{O92}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ 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;  
 -L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл, где C<sub>4,6</sub>гетероцикл представляет собой 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; где в вышеупомянутых группах указанный C<sub>4,6</sub>гетероцикл независимо незамещен, или моно-, или ди-замещен, где заместители независимо выбраны из следующих:

один или два оксозаместителя, каждый из которых присоединен к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота; и/или

два метильных заместителя, присоединенных к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота или кольцевому атому кислорода; 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- 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>-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой галоген; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1,3</sub>алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

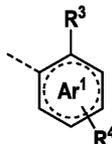
4. Соединение по одному из пп.1-3, где Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил; где указанная фенильная группа замещена R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>,

где R<sup>3</sup> представляет собой изопропил и

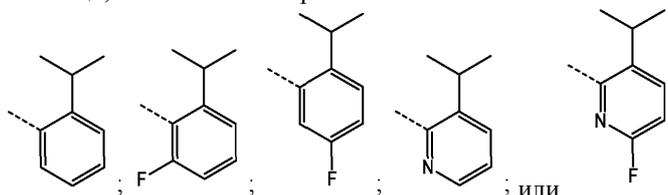
R<sup>4</sup> представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по одному из пп.1-3, где фрагмент



представляет собой кольцо, независимо выбранное из



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по одному из пп.1-5, где m и n, оба, представляют собой 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по одному из пп.1-6,

где группа -L-R<sup>5</sup> представляет собой

водород;

изопропил, изобутил;

циклобутил;

-CO-H;

-L<sup>1</sup>-COOH; где -L<sup>1</sup>- представляет собой

\*-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<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>- или \*-CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-;

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

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

\*-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или

\*-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

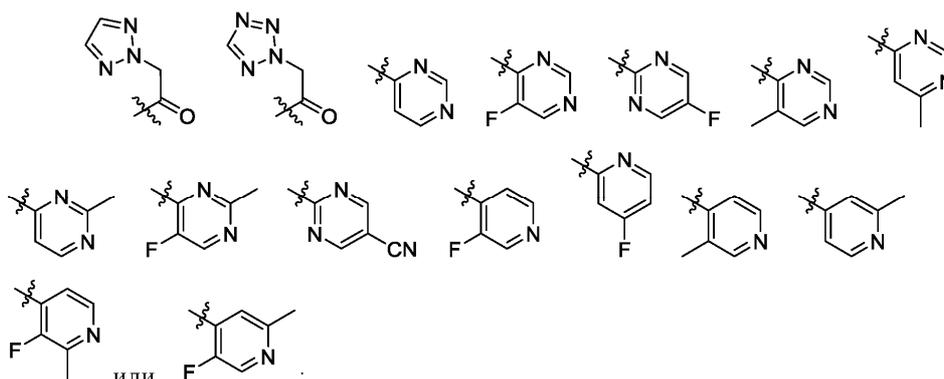
-L<sup>3</sup>-O-CH<sub>3</sub> или -L<sup>3</sup>-O-CO-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>; где -L<sup>3</sup>- представляет собой

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

-L<sup>7</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>7</sup>-NH-CH<sub>3</sub>, -L<sup>7</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -L<sup>7</sup>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -L<sup>7</sup>-NH-циклопропил; где -L<sup>7</sup>- представляет собой

-CO-, или -SO<sub>2</sub>-;

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



-L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл; где -L<sup>10</sup>-C<sub>4,6</sub>гетероцикл представляет собой



или -L<sup>13</sup>-метил; где -L<sup>13</sup>- представляет собой -CO- или -SO<sub>2</sub>-;

где в вышеупомянутых группах звездочки указывают связь, которая присоединена к остальной части молекулы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по одному из пп.1-6, где группа -L-R<sup>5</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, которое представляет собой

- N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- 3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксипиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-циклопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- (S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-карбоксамид;
- 3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- 3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-фтор-6-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-фтор-2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-фтор-3-изопропилпиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-циклопентилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-изобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- 1-(3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)уксусную кислоту;
- 1-(2-аминоэтил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-циклобутил-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;
- N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- (R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- (R)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;
- 1-((1H-пиразол-3-ил)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;







- 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновую кислоту;  
метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)пиримидин-3-карбоксилат;  
этил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(1H-тетразол-5-ил)азетидин-3-карбоксамид;  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)азетидин-3-карбоксамид или  
N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид;  
или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение, которое представляет собой N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Фармацевтическая композиция, действующая как модулятор рецептора LPA<sub>1</sub>, содержащая соединение по одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
12. Применение соединения по одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, действующего как модулятор рецептора LPA<sub>1</sub>.
13. Применение соединения по одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения или лечения фиброза.
14. Применение соединения по одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения фиброза.
15. Применение по п.13, где указанный фиброз представляет собой легочный фиброз, почечный фиброз, фиброз кишечника, фиброз печени, фиброз головы и шеи, рубцевание роговицы, гипертрофические рубцы или келоиды, эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, сердечный фиброз, периваскулярный фиброз; а также образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз носовых ходов или фиброз, опосредованный фибробластами.
16. Способ профилактики или лечения фиброза, который включает введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения по одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

