



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130692** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 35/00
A61P 37/00
A61K 31/4427 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 07611	(72) Винахідник(и):	Боллі Мартін (CH), Бротші Крістін (CH), Лескоп Сіріль (CH)
(22) Дата подання заявки:	17.06.2020	(73) Володілець (володільці):	ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	23.04.2026	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/EP2019/065963	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 2481725 A1, 01.08.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	18.06.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	02.03.2022, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	22.04.2026, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/066767, 17.06.2020		

(54) ПИРИДИН-3-ІЛЬНІ ПОХІДНІ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки, яка являє собою N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід, а також фармацевтичної композиції, на її основі, яка може бути застосована для лікування фіброзу.

UA 130692 C2

Даний винахід відноситься до антагоністів рецепторів LPA₁ формули (I) та їх використання як активні інгредієнти для отримання фармацевтичних композицій. Винахід стосується також пов'язаних аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули (I), та їх застосування як лікарські засоби, які інгібують фіброзні процеси або інші розлади, у яких грають роль рецептори LPA₁, або самі по собі, або у комбінації з іншими активними сполуками або терапіями.

Лізофосфоліпіди являють собою біоактивні ліпідні медіатори мембранного походження, з яких однією з найбільш важливих з медичної точки зору є лізофосфатидна кислота (LPA). LPA - це не одномолекулярний об'єкт, а набір ендогенних структурних варіантів з жирними кислотами різної довжини та ступеню насичення (Fujiwara et al., J. Biol. Chem. 2005, 280, 35038-35050). Структурний каркас LPA походить з фосфоліпідів на основі гліцерину, таких як фосфатидилхолін (PC) або фосфатидна кислота (PA). LPA - це біоактивні ліпіди (сигнальні ліпіди), які регулюють різні клітинні сигнальні шляхи за допомогою зв'язування з рецепторами, спряженими з 7-трансмембранним доменом G (GPCR) того ж класу (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). Відомі у даний час рецептори LPA позначені як LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ та LPA₆ (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, 157-186). Нуклеотидна послідовність та амінокислотна послідовність для рецептору LPA₁ людини відомі у даній галузі та опубліковані (Hecht et al. 1996 J. Cell. Biol. 135: 1071-83, An et al. 1997 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 231: 619-622).

LPA давно відомі як попередники біосинтезу фосфоліпідів як у еукаріотичних, так і у прокаріотичних клітинах, але LPA з'явилися тільки нещодавно як сигнальні молекули, які швидко продукуються та вивільняються активованими клітинами, особливо тромбоцитами, для впливу на клітини-мішені, впливаючи на певні рецептори клітинної поверхні (див., наприклад, Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, та van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212). Крім того, що вони синтезуються та обробляються до більш комплексних фосфоліпідів у ендоплазматичному ретикулумі, LPA можуть бути отримані шляхом гідролізу фосфоліпідів, які існували раніше, після активації клітин; наприклад, у положенні sn-2 зазвичай відсутні залишки жирної кислоти через деацилювання, у результаті чого залишається тільки sn-1 гідроксил, етерифікований до жирної кислоти. Більш того, ключовий фермент у виробництві LPA, аутоксин (lysoPLD/NPP2), може бути продуктом онкогену, оскільки багато типів пухлин позитивно регулюють аутоксин (Brindley, D., J. Cell Biochem. 2004, 92, 900-12). Повідомлялося про концентрації LPA у плазмі та сироватці людини, а також у рідині бронхоальвеолярного лаважу людини (BALF), включаючи визначення, зроблені з використанням чутливих та специфічних процедур PX/MC та PX/MC/MC (Baker et al., *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

LPA впливає на широкий спектр біологічних реакцій, починаючи від індукції проліферації клітин, стимуляції міграції клітин та ретракції нейритів, закриття щілинних контактів та навіть хемотаксису слизової цвілі (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). Обсяг знань про біологію LPA продовжує зростати у міру того, як все більше і більше клітинних систем перевіряється на здатність реагувати на LPA. Наприклад, тепер відомо, що, крім стимуляції росту та проліферації клітин, LPA сприяють клітинному натягу та поверхнево-клітинному зв'язуванню фібронектину, які є важливими подіями у загоєнні та регенерації ран (Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Нещодавно LPA також приписали антиапоптотичну активність, та нещодавно було повідомлено, що PPAR γ є рецептором/мішенню для LPA (Simon et al., J. Biol. Chem., 2005, 280, 14656-14662).

Фіброз є результатом неконтрольованого процесу загоєння тканин, що веде до надмірного накопичення та недостатньої резорбції позаклітинного матриксу (ECM), що у кінцевому підсумку призводить до відмови органів-мішеней (Rockey et al., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1 - 1149). Нещодавно повідомлялося, що рецептор LPA₁ надмірно експресується у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (IPF). Нокаутні миші з рецептором LPA₁ також були захищені від індукованого блеоміцином легеневого фіброзу (Tager et al., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54). Таким чином, антагоністи рецепторів LPA₁ можуть бути корисні для лікування фіброзу (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 як легеневий фіброз, печінковий фіброз, нирковий фіброз, артеріальний фіброз та системний склероз, та, отже, захворювань, що виникають у результаті фіброзу (легеневий фіброз-ідіопатичний легеневий фіброз [IPF], печінковий фіброз-неалкогольний стеатогепатит [NASH], нирковий фіброз-діабетична нефропатія, системний склероз-склеродермія) (Castellino et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5), 1405-1415).

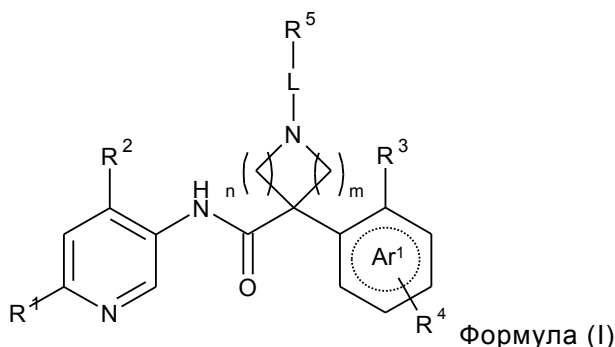
Кортикостероїди у поєднанні з імунодепресантами, цитостатиками та антиоксидантами використовуються при лікуванні IPF. Кортикостероїди можуть спричиняти побічні ефекти при тривалому лікуванні. Пірфенідон схвалений для лікування IPF, але терапевтичний механізм дії невідомий, а також побічні ефекти пов'язані з використанням пірфенідону. Отже, перорально активні сполуки, які безпосередньо націлені на фіброзні процеси зі зниженими побічними ефектами, можуть значно покращити сучасні методи лікування неконтрольованих фіброзних захворювань.

Використання антагоністів рецепторів LPA₁ не обмежується фіброзом та може застосовуватися при інших розладах, де вісь рецептору LPA/LPA₁ відіграє роль у патології, такій як біль, включаючи гострий біль, хронічний біль та невропатичний біль (Inoue et al., *Nat. Med.* 2004, 10 (7) 712-718; Kuner, *Nat. Med.* 2010, 16 (11), 1258-1266), включаючи фіброміалгію, що виникає через утворення фіброзної рубцевої тканини у скорочувальних (вольових) м'язах, де фіброз пов'язує тканину та інгібує кровотік, що призводить до болю та ракового болю; злоякісні та доброякісні проліферативні захворювання, включаючи злоякісне утворення (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), та контроль проліферації пухлинних клітин, інвазії та метастазування карцином, мезотеліоми плеври (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99 (8), 1603-1610), мезотеліоми черевини або метастази у кістки (Boucharaba et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114 (12), 1714-1725; Boucharaba et al., *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103 (25) 9643-9648)); запалення (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); розлади нервової системи (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); та респіраторні захворювання, включаючи алергічні респіраторні захворювання та гіпоксію (Georas et al., *Clin. Exp. Allergy* 2007, 37 (3), 311-322). Було показано, що LPA робить скорочувальну дію на гладком'язові клітини сечового міхуру, виділені з сечового міхуру, та сприяє росту епітеліальних клітин передміхурової залози (BP Kropp et al., *J. Urology*, 1999, 162, 1779-1784; C. Guo et al., *J. Urology*, 2000, 163, 1027-1032) та стромальних клітин (Sakamoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018, 366, 390-396). Крім того, було показано, що LPA скорочує сечовивідні шляхи та простату *in vitro* та збільшує внутрішньоуретральний тиск *in vivo* (WO 02/062389). LPA також пов'язують з ожирінням та інсуліновою резистентністю (K. D'Souza et al., *Nutrients* 2018, 10, 399).

WO2013/096771 розкриває широкий спектр агоністів TGR5, заявлених як активні при лікуванні діабету. US 2007/0078120 (WO2005/037269) розкриває широкий загальний обсяг піперидинових похідних, які, як стверджується, можуть бути корисні для зниження концентрації холестерину LDL у крові. WO2003/088908 розкриває широкий загальний обсяг інгібіторів калієвих каналів на прикладі деяких піперидинових похідних, які, однак, відрізняються від даних сполук, щонайменше, відсутністю даного обов'язкового замісника R3. WO2012/078805 та WO2009/135590 розкривають структурно далекі сполуки, які діють як антагоністи рецептору LPA₁, та, як стверджується, проявляють певні антифіброзні ефекти.

У цьому винаході представлені нові сполуки формули (I), які є антагоністами для рецептору LPA₁, пов'язаного з G-білком, та можуть мати потужну та тривалу антифіброзну дію, яка може бути опосередкована інгібуванням трансудації, інгібуванням перетворення фібробластів у міофібробласти та/або вивільненням профіброзних цитокінів міофібробластами. Ці сполуки, таким чином, можуть бути придатними для лікування, наприклад, неконтрольованих фіброзних захворювань та інших захворювань та розладів, пов'язаних із передачею сигналів LPA₁.

1) Перший аспект винаходу відноситься до сполук формули (I),



де

R^1 являє собою водень, галоген (особливо хлор), метил або трифторметил;

R^2 являє собою C_{1-3} -алкокси (особливо метокси), циклопропілокси або метокси- C_{2-3} -алкокси; або

Ar^1 являє собою феніл, або 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту (особливо піридиніл); (зокрема, Ar^1 являє собою феніл), де зазначена група Ar^1 заміщена R^3 та R^4 , де

R^3 являє собою н-пропіл, ізопропіл або C_{3-6} -циклоалкіл; [де слід розуміти, що зазначений замісник R^3 приєднаний у орто-положенні відносно точки приєднання до решти молекули] та

R^4 являє собою один замісник, незалежно вибраний з водню, фтору, метилу та метокси [зокрема, R^4 являє собою водень або фтор; особливо водень];

m та n незалежно являють собою ціле число 1 або 2 (особливо обидва m та n являють собою ціле число 1); та

група $-L-R^5$ являє собою

- водень;

- C_{1-4} -алкіл;

- C_{0-6} -алкілен- C_{3-6} -циклоалкіл; де C_{3-6} -циклоалкіл незалежно незаміщений або моно-заміщений галогеном (особливо фтором);

- $-CO-H$;

- $-L^1-CO-R^{C11}$, де R^{C11} незалежно являє собою гідрокси; $-O$ -бензил; $-O$ - C_{1-6} -алкіл; C_{1-6} -фторалкіл; або $-NR^{N11}R^{N12}$; де незалежно R^{N11} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N12} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-SO_2$ - C_{1-6} -алкіл або $-O-R^{O11}$, де R^{O11} незалежно являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або бензил; та $-L^1$ незалежно являє собою

- C_{1-6} -алкілен-, $-CO$ - C_{1-6} -алкілен-, $-SO_2$ - C_{1-6} -алкілен-, $-CO-O$ - C_{1-6} -алкілен-, $-CO-NH$ - C_{1-6} -алкілен- або $-SO_2-NH$ - C_{1-6} -алкілен-;

- C_{1-6} -алкілен-, $-CO$ - C_{1-6} -алкілен- або $-SO_2$ - C_{1-6} -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{1-6} -алкілен незалежно моно-заміщений гідрокси, C_{1-3} -алкокси, $-O-CO$ - C_{1-4} -алкілом або $-NR^{N13}R^{N14}$; де незалежно R^{N13} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл та R^{N14} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O$ - C_{1-4} -алкіл;

- C_{2-6} -алкілен-, $-CO$ - C_{2-6} -алкілен- або $-SO_2$ - C_{2-6} -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{2-6} -алкілен незалежно ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з гідрокси та $-NR^{N15}R^{N16}$; де незалежно R^{N15} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N16} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O$ - C_{1-4} -алкіл;

- C_{0-4} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO$ - C_{0-4} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-SO_2$ - C_{0-4} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO-NH$ - C_{0-4} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен- або $-CO-O$ - C_{0-4} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-;

- C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен-, $-CO$ - C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен-, $-CO-O$ - C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен-, $-CO-NH$ - C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен-, $-SO_2$ - C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-NH$ - C_{0-4} -алкілен- Su^1 - C_{0-4} -алкілен-; де Su^1 незалежно являє собою C_{3-6} -гетероциклоалкілен, який містить один кільцевий атом кисню, або один кільцевий атом азоту, де зазначений кільцевий атом азоту, у випадку, коли він має вільну валентність, незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом або $-CO-O$ - C_{1-4} -алкілом;

- C_{2-4} -алкілен- O - C_{2-4} -алкілен- O - C_{1-4} -алкілен- або $-CO$ - C_{1-4} -алкілен- O - C_{2-4} -алкілен- O - C_{1-4} -алкілен-;

- C_{2-4} -алкілен- X^{11} - C_{1-4} -алкілен-, $-CO-O$ - C_{2-4} -алкілен- X^{11} - C_{1-4} -алкілен-, $-CO-NH$ - C_{2-4} -алкілен- X^{11} - C_{1-4} -алкілен- або $-SO_2-NH$ - C_{2-4} -алкілен- X^{11} - C_{1-4} -алкілен-; де X^{11} незалежно

- являє собою кисень або атом азоту, який незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- X^{12} - C_{1-4} -алкілен-, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілен- X^{12} - C_{1-4} -алкілен- або $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- X^{12} - C_{0-4} -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-; де X^{12} незалежно являє собою
- 5 кисень або атом азоту, який незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом, $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом або C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілом;
- $-C_{2-4}$ -алкілен- X^{13} - C_{1-4} -алкілен-; де X^{13} являє собою $-NH-CO-$, та де зазначений C_{2-4} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси;
 - $-C_{1-4}$ -алкілен- X^{14} - C_{1-4} -алкілен-; де X^{14} являє собою $-CO-NH-$;
- 10 - $-CO-C_{2-6}$ -алкенілен- або $-SO_2-C_{2-6}$ -алкенілен-; або
- $-CO-C_{2-6}$ -фторалкілен-;
 - $-L^2$ -гідрокси; де $-L^2-$ являє собою
 - $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{1-6} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси, C_1 -фторалкілом або
- 15 $NR^{N21}R^{N22}$, де незалежно R^{N21} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N22} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен-, або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-, де у згаданих вище групах зазначений C_{2-6} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси, C_1 -фторалкілом, або
- 20 $-NR^{N23}R^{N24}$, де незалежно R^{N23} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N24} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-;
 - $-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^2-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^2-C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^2-C_{0-4} -алкілен-; де Cu^2 незалежно являє собою C_{3-6} -гетероциклоалкіленову
- 25 групу, яка містить один кільцевий атом кисню, або один кільцевий атом азоту; де зазначений кільцевий атом азоту, у випадку, коли він має вільну валентність, незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-C_{2-4}$ -алкілен- $(O-C_{2-4}$ -алкілен) $_p$ - або $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- $(O-C_{2-4}$ -алкілен) $_p$ -; де p незалежно являє собою ціле число 1 або 2;
- 30 - $-C_{2-4}$ -алкілен- X^{21} - C_{2-4} -алкілен-; де X^{21} являє собою атом азоту, який незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- X^{22} - C_{2-4} -алкілен-, $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- X^{22} - C_{1-4} -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- або $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілен- X^{22} - C_{2-4} -алкілен-; де X^{22} являє собою атом азоту, який незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом або
- 35 $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-C_{2-4}$ -алкілен- X^{23} - C_{1-4} -алкілен-; де X^{23} являє собою $-NH-CO-$, та де зазначений C_{2-4} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси;
 - $-C_{1-4}$ -алкілен- X^{24} - C_{2-4} -алкілен-; де X^{24} являє собою $-CO-NH-$, та де зазначений C_{2-4} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси; або
- 40 - 3,4-діоксоциклобут-1-ен-1,2-дііл;
- $-L^3-O-R^{O31}$, де R^{O31} являє собою $-C_{1-4}$ -алкіл, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-C_{2-4}$ -алкеніл; та
 - $-L^3-$ незалежно являє собою
 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;
- 45 - $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$, де незалежно R^{N1} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та R^{N2} являє собою водень; C_{1-4} -алкіл; C_{1-3} -фторалкіл; C_{3-6} -циклоалкіл; C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілен; $-CO-C_{1-4}$ -алкіл; $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл або $-SO_2-C_1$ -фторалкіл; та
- $-L^4-$ незалежно являє собою
 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-; або
- 50 - $-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-, або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-; де Cu^4 незалежно являє собою C_{3-6} -гетероциклоалкіленову групу, яка містить один кільцевий атом кисню;
- $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, або C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілен; та
- 55 R^{N4} являє собою $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл; $-CO-NR^{N51}R^{N52}$, де R^{N51} та R^{N52} незалежно вибрані з водню та C_{1-4} -алкілу; або $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$, де незалежно R^{N53} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N54} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-C_{1-4}$ -алкіл;
- та $-L^5-$ незалежно являє собою
 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;
- 60

- $-L^6-N(R^{N61})-O-R^{O61}$, де R^{N61} являє собою водень, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл; та R^{O61} незалежно являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або бензил;

та $-L^6$ - незалежно являє собою

- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;

- $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл (особливо водень); R^{N6} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл, C_{1-3} -фторалкіл, або C_{3-6} -циклоалкіл (особливо водень); та

$-L^7$ - незалежно являє собою

- $-CO$ - або $-SO_2$ -;

- $-L^8-SO_2-R^{S81}$, де R^{S81} незалежно являє собою $-C_{1-6}$ -алкіл; C_1 -фторалкіл; гідрокси; $-NR^{N81}R^{N82}$, де незалежно R^{N81} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N82} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-CO-C_{1-6}$ -алкіл; та

$-L^8$ - незалежно являє собою

- $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^9-HET^1$, де HET^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл; тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл),

де зазначений HET^1 незалежно незаміщений або моно-, або ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з C_{1-4} -алкілу (особливо метилу); галогену; ціано; гідрокси; гідроксиметилу; $-C_{0-2}$ -алкілен- $Cu^{91}-COOR^{O91}$, де R^{O91} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та, де Cu^{91} являє собою C_{3-6} -циклоалкіленову групу; або $-C_{0-2}$ -алкілен- $COOR^{O92}$, де R^{O92} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та

$-L^9$ - незалежно являє собою

- $-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{0-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^{10}-C_{4-6}$ -гетероцикліл, де C_{4-6} -гетероцикліл незалежно містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню; де у згаданих вище групах зазначений C_{4-6} -гетероцикліл незалежно незаміщений, або моно-, ди-, або три-заміщений, де замісники незалежно вибрані з наступних:

- один або два оксо-замісники, кожен з яких приєднаний до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту (утворюючи таким чином разом з азотом амідну групу, або, у випадку, коли кільцевий атом кисню є додатково розташованим поряд, - карбаматну групу, або, у випадку, коли другий кільцевий атом азоту є додатково розташованим поряд, - сечовинну групу); та/або

- два метильні замісники, приєднані до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту або кільцевого атому кисню (утворюючи таким чином разом з азотом $-C(CH_3)_2-N$ - або з киснем $-C(CH_3)_2-O$ -групу); та/або

- два оксо-замісники на кільцевому атомі сірки (утворюючи таким чином $-SO_2$ - групу); та/або

- C_{1-4} -алкіл, C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкіл, C_{2-3} -фторалкіл або $-CO-C_{1-4}$ -алкіл, приєднаний до кільцевого атому азоту, який має вільну валентність; та

$-L^{10}$ - незалежно являє собою

- $-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{0-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^{11}$ -ціано; де $-L^{11}$ - являє собою $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен або $-C_{0-6}$ -алкілен-;

- $-L^{12}-NO_2$; де $-L^{12}$ - являє собою $-C_{2-6}$ -алкілен-; або

- $-L^{13}-C_{1-4}$ -алкіл; де $-L^{13}$ - являє собою $-CO$ -, $-CO-O$ - або $-SO_2$ -.

У підваріанті здійснення винаходу, даний винахід особливо відноситься до сполук формули (I), як зазначено у варіанті здійснення винаходу 1), де лінкер L у групі $-L-R^5$ має значення, як визначено вище (або, *mutatis mutandis*, у будь-якому з варіантів здійснення винаходу нижче), де довжина такого лінкеру L (тобто кожної з окремих лінкерних груп $-L^1$ -, $-L^2$ -, $-L^3$ -, $-L^4$ -, $-L^5$ -, $-L^6$ -, $-L^7$ -, $-L^8$ -, $-L^9$ -, $-L^{10}$ -, $-L^{11}$ -, $-L^{12}$ - та $-L^{13}$ -) є такою, що група R^5 віддалена від атому азоту, до якого L приєднаний, на не більше ніж 9 атомів (переважно віддалена на не більше ніж 5 атомів).

Слід розуміти, що лінкерні групи у групі $-L-R^5$ (такі як $-L^1$ -, $-L^2$ -, $-L^3$ -, $-L^4$ -, $-L^5$ -, $-L^6$ -, $-L^7$ -, $-L^8$ -, $-L^9$ -, $-L^{10}$ -, $-L^{11}$ -, $-L^{12}$ - та $-L^{13}$ -) слід читати зліва направо: наприклад, лінкерна група $-CO-C_{0-6}$ -алкілен- приєднана до решти молекули на частині $-CO$ - групи зазначеного

лінкеру.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька асиметричних атомів вуглецю, які можуть бути присутні у (R) -, а також у (S) -конфігурації. Сполуки формули (I) можуть додатково охоплювати сполуки з одним або декількома подвійними зв'язками, які можуть бути присутні у Z-, а також у E-конфігурації, та/або сполуки із замісниками у кільцевій системі, які можуть бути присутні, відносно один іншого, як у цис-, так і у транс-конфігурації. Таким чином, сполуки формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або переважно у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можна розділити за способом, відомим спеціалісту у даній галузі техніки.

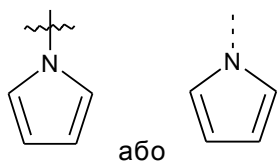
У випадку, якщо конкретна сполука (або загальна структура) позначена як (R) - або (S) -енантіомер, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до відповідної сполуки (або загальної структури) у збагаченій, особливо по суті чистій енантіомерній формі. Аналогічним чином, у випадку, якщо конкретний асиметричний центр у сполуці позначений як такий, що знаходиться у (R)- або (S) -конфігурації, або як такий, що знаходиться у певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо по суті чистій формі відносно відповідної конфігурації з асиметричним центром. За аналогією, цис- або транс-позначення слід розуміти як таке, що відноситься до відповідного стереоізомеру відповідної відносної конфігурації у збагаченій, особливо по суті чистій, формі. Аналогічним чином, у випадку, якщо конкретна сполука (або загальна структура) позначена як Z- або E-стереоізомер (або у випадку, якщо конкретний подвійний зв'язок у сполуці позначений як такий, що знаходиться у Z- або E-конфігурації), таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до відповідної сполуки (або загальної структури) у збагаченій, особливо по суті чистій, стереоізомерній формі (або до сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо по суті чистій, формі відносно відповідної конфігурації подвійного зв'язку).

Термін "збагачений", коли він використовується у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу як такий, що означає, що відповідний стереоізомер присутній у співвідношенні щонайменше 70:30, особливо щонайменше 90:10 (тобто чистота щонайменше 70 мас. %, особливо щонайменше 90 мас. %) відносно відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Термін "по суті чистий", коли він використовується у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу як такий, що означає, що відповідний стереоізомер присутній з чистотою щонайменше 95 мас. %, особливо щонайменше 99 мас. %, відносно відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Даний винахід також включає мічені ізотопом, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення винаходу 1) - 19), які ідентичні сполукам формули (I), за виключенням того, що один або декілька атомів були замінені атомом з таким же атомним номером, але з атомною масою, відмінною від атомної маси, яка звичайно зустрічається у природі. Мічені ізотопами, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I), та їх солі входять у обсяг даного винаходу. Заміна водню на більш важкий ізотоп ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, приводячи, наприклад, до збільшеного періоду напіврозпаду in-vivo або до зменшених вимог до дозування, або може привести до зниження інгібування ферментів цитохрому P450, приводячи, наприклад, до покращеного профілю безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу сполуки формули (I) не мічені ізотопами, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення винаходу сполуки формули (I) взагалі не мічені ізотопами. Мічені ізотопами сполуки формули (I) можуть бути отримані за аналогією з методами, описаними нижче, але з використанням відповідних ізотопних варіацій підходящих реагентів або вихідних речовин.

У даній патентній заявці зв'язок, намальований хвилястою лінією або пунктирною лінією, показує точку приєднання зображеного радикалу. Наприклад, радикал



являє собою 1Н-пірол-1-ільну групу.

Коли замісник R⁴ позначений як такий, що знаходиться у конкретному положенні фенільного фрагменту, до якого він приєднаний, слід розуміти, що точка приєднання заміснику R³ вважається положенням 2 зазначеного фенільного фрагменту.

У деяких випадках сполуки формули (I) можуть містити таутомерні форми. Такі таутомерні форми входять у обсяг даного винаходу. У випадку, якщо існують таутомерні форми певного залишку, та тільки одна форма такого залишку розкрита або визначена, слід розуміти, що інша таутомерна форма(форми) охоплюються таким розкритим залишком. Наприклад, групу 3-гідрокси-1Н-піразол-4-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-іл. Так само, групу 3-гідрокси-1Н-піразол-5-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піразол-5-іл; групу 3-гідрокси-1Н-1,2,4-триазол-5-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерні форми 3-гідрокси-4Н-1,2,4-триазол-5-іл, 3-гідрокси-3Н-1,2,4-триазол-5-іл, а також 3-оксо-2,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-іл та 3-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-іл; групу 3-гідроксиізоксазол-5-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 3-оксо-2,3-дигідроізоксазол-5-іл; групу 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл та групу 5-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-2-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл; групу 4-оксо-4,5-дигідро-оксазол-2-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 4-гідрокси-оксазол-2-іл; групу 2,4-діоксоімідазолідин-1-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 2,4-дигідрокси-імідазол-1-іл; та групу 2,5-діоксоімідазолідин-1-іл слід розуміти як таку, що також охоплює його таутомерну форму 2,5-дигідрокси-імідазол-1-іл.

Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань тощо використовується форма множини, це також означає форму однини сполуки, солі тощо.

Будь-яке посилання на сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення винаходу 1) - 19) слід розуміти як такі, що відносяться також до солей (та особливо фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, в залежності від обставин та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки, яка розглядається, та проявляють мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Такі солі включають неорганічні або органічні солі приєднання кислот та/або основ в залежності від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці, яка розглядається. Для довідки див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters та Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, представлені у цьому документі, призначені для одноманітного застосування до сполук формули (I), як зазначено у будь-якому з варіантів здійснення винаходу 1) - 18), та, *mutatis mutandis*, у всьому описі та Формулі винаходу, якщо інше явно не викладене визначення забезпечує більш широке або вужче визначення. Слід розуміти, що визначення або переважне визначення терміну визначає та може замінювати відповідний термін незалежно (та у поєднанні з) будь-яким визначенням або кращим визначенням будь-якого або всіх інших термінів, як визначено у даному документі.

Якщо замісник позначений як необов'язковий, слід розуміти, що такий замісник може бути відсутній (тобто відповідний залишок незаміщений відносно такого необов'язкового заміснику), та у цьому випадку усі положення, які мають вільну валентність (до яких такий необов'язковий замісник міг бути приєднаний; як, наприклад, у ароматичних кільцевих атомах вуглецю та/або кільцевих атомах азоту, які мають вільну валентність) заміщені воднем, де це необхідно. Аналогічним чином, у випадку використання терміну "необов'язково" у контексті (кільцевого) гетероатому(ів), термін означає, що або відповідний необов'язковий гетероатом(и), або подібні, відсутні (тобто певний фрагмент не містить гетероатом(и)/являє собою карбоцикл/або т. п.), або відповідний необов'язковий гетероатом(и) та т. п., присутній, як чітко визначено.

Термін "галоген" означає фтор, хлор або бром, переважно фтор або хлор.

Термін "алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до групи насичених вуглеводнів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін "C_{x-y}-алкіл" (кожен x та y являє собою ціле число)

відноситься до алкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-6} -алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Приклади алкільних груп являють собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, 3-метил-бутіл, 2,2-диметил-пропіл та 3,3-диметил-бутіл. Для уникнення

яких-небудь сумнівів, у випадку, якщо група згадується, наприклад, як пропіл або бутіл, це означає n -пропіл, відповідно n -бутіл. Кращими є метил та етил. Найкращим є метил. Для групи $L-R^5$, яка являє собою $-C_{1-4}$ -алкіл, кращими є ізопропіл та ізобутіл.

Термін " $-C_{x-y}$ -алкілен-", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної алкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Термін " $-C_{0-y}$ -алкілен-" відноситься до прямого зв'язку або до $-(C_{1-y})$ алкілену-, як визначено вище. Переважно, точки приєднання $-C_{1-y}$ -алкіленової групи знаходяться у розташуванні 1,1-діїлу, 1,2-діїлу або 1,3-діїлу. Переважно, місця приєднання $-C_{2-y}$ -алкіленової групи знаходяться у розташуванні 1,2-діїлу або 1,3-діїлу. У випадку, якщо C_{0-y} -алкіленова група використовується у комбінації з іншим замісником, термін означає, що

будь-який замісник з'єднаний через C_{1-y} -алкіленову групу з рештою молекули, або він безпосередньо приєднаний до решти молекули (тобто C_{0-y} -алкіленова група являє собою прямий зв'язок, який приєднує замісник до решти молекули). Алкіленова група $-C_2H_4-$ відноситься до $-CH_2-CH_2-$, якщо явно не зазначено інше. Прикладами груп $-C_{0-4}$ -алкілен- є зокрема метилен, етилен та пропан-1,3-діїл. Прикладами груп $-C_{0-6}$ -алкілен- є зокрема метилен, етилен, пропан-1,3-діїл та 3-метилбутан-1,3-діїл (особливо метилен, етилен та пропан-1,3-діїл). Прикладами груп $-C_{1-6}$ -алкілен- є зокрема метилен, етилен, етан-1,1-діїл, пропан-1,3-діїл, пропан-1,2-діїл, пропан-2,2-діїл, 2-метилпропан-1,2-діїл, 2-метилпропан-1,1-діїл, 2,2-диметилпропан-1,3-діїл, бутан-1,4-діїл, 3-метилбутан-1,3-діїл та 4-метилпентан-1,4-діїл. Прикладами груп $-C_{1-4}$ -алкілен- є зокрема метилен, етилен, пропан-2,2-діїл та 2-метилпропан-1,2-діїл (особливо метилен). Прикладами груп $-C_{2-6}$ -алкілен- є зокрема етилен, пропан-1,3-діїл, пропан-1,2-діїл, 2,2-диметилпропан-1,3-діїл, 2-метилпропан-1,2-діїл, 3-метилбутан-1,3-діїл та 4-метилпентан-1,4-діїл (найбільш переважно етилен, пропан-1,3-діїл, пропан-1,2-діїл, 2-метилпропан-1,2-діїл, 3-метилбутан-1,3-діїл та 4-метилпентан-1,4-діїл). Прикладами груп $-C_{2-4}$ -алкілен- є зокрема етилен, пропан-1,2-діїл та пропан-1,3-діїл.

Прикладом груп $-L^2$ -гідрокси, де $-L^2-$ являє собою C_{2-6} -алкілен, який моно-заміщений гідрокси, є 2,3-дигідроксипропіл.

Термін "алкеніл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, що містить від двох до п'яти атомів вуглецю та один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Термін " C_{x-y} -алкеніл" (кожен x та y являє собою ціле число) відноситься до алкенільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{2-5} -алкенільна група містить від двох до п'яти атомів вуглецю. Прикладом алкенільної групи є особливо проп-1-ен-2-іл.

Термін " C_{x-y} -алкенілен-", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної алкенільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Прикладами груп $-C_{2-6}$ -алкенілен- є зокрема етен-1,2-діїл, проп-1-ен-2,3-діїл та проп-1-ен-1,3-діїл.

Термін "фторалкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи, як визначено вище, яка містить від одного до трьох атомів вуглецю, у яких один або декілька (та, можливо, усі) атоми водню замінені фтором. Термін " C_{x-y} -фторалкіл" (x та y кожен є цілим числом) відноситься до фторалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, у яких від одного до семи атомів водню замінені фтором. Приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. Кращими є C_1 -фторалкільні групи, такі як трифторметил.

Термін "фторалкокси", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи, як визначено вище, яка містить від одного до трьох атомів вуглецю, у яких один або декілька (та, можливо, усі) атомів водню були замінені фтором. Термін " C_{x-y} -фторалкокси" (x та y кожен є цілим числом) відноситься до фторалкокси групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, у яких від одного до семи атомів водню замінені фтором. Приклади фторалкокси груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси. Кращими є C_1 -фторалкокси групи, такі як трифторметокси та дифтороксиметокси, а також 2,2,2-

трифторетокси.

Термін "циклоалкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься, зокрема, до насиченого моноциклічного або конденсованого, місткового або спіро-

біциклічного вуглеводневого кільця, яке містить від трьох до восьми атомів вуглецю. Термін " C_{x-y} -циклоалкіл" (кожен x та y являє собою ціле число) відноситься до циклоалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-6} -циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил, а також біциклічна група біцикло[1.1.1]пентан. Кращими є циклопропіл, циклобутил та циклопентил; особливо циклопропіл.

Термін " C_{x-y} -циклоалкіл, який необов'язково містить кільцевий атом кисню" відноситься до циклоалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю, де один кільцевий атом вуглецю зазначеного C_{x-y} -циклоалкілу може бути замінений атомом кисню. Такі групи є незаміщеними або заміщеними, як чітко визначено. Прикладами особливо є C_{3-6} -циклоалкільні групи циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил; а також оксетаніл, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл. Зокрема, " C_{3-6} -циклоалкіл, де зазначений C_{3-6} -циклоалкіл містить один кільцевий атом кисню" являє собою тетрагідро-2H-піран-4-іл.

Термін " C_{x-y} -циклоалкілен-", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної циклоалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно точки приєднання будь-якої двовалентно зв'язаної циклоалкільної групи знаходяться у розташуванні 1,1-діїлу або 1,2-діїлу. Прикладом групи - C_{3-6} -циклоалкілен- є зокрема циклопропан-1,1-діїл. Прикладами груп - C_{3-8} -циклоалкілен- є зокрема циклопропан-1,1-діїл, циклопропан-1,2-діїл, циклобутан-1,1-діїл, біцикло[1.1.1]пентан-1,3-діїл, циклогексан-1,3-діїл та циклогексан-1,4-діїл (особливо циклопропан-1,1-діїл, циклопропан-1,2-діїл та циклобутан-1,1-діїл).

Термін "алкокси", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкіл-О-групи, де алкільна група має значення, як визначено вище. Термін " C_{x-y} -алкокси" (кожен x та y являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-4} -алкокси група означає групу формули C_{1-4} -алкіл-О-, у якій термін " C_{1-4} -алкіл" має зазначене вище значення. Прикладами алкокси груп є метокси, етокси, n -пропокси, ізопропокси, n -бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Кращими є етокси та особливо метокси.

Приклади метокси- C_{2-3} -алкокси груп, використовувані для замісника R^2 , являють собою 2-метокси-етокси та 2-метокси-1-метил-етокси.

Термін "гетероцикліл", використовуваний окремо або у комбінації, та якщо явно не визначений у більш широкому або вужчому сенсі, відноситься до насиченого або ненасиченого неароматичного моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню (особливо один атом кисню, один атом сірки, один атом азоту, два атоми азоту, два атоми кисню, один атом азоту та один атом кисню). Термін " C_{x-y} -гетероцикліл" відноситься до такого гетероциклу, який містить x - y кільцевих атомів. Прикладами гетероциклільних груп, використовуваних у групі - L^{10} - C_{4-6} -гетероцикліл, є зокрема оксетан-3-іл, тіетан-3-іл, імідазолідин-1-іл, 4,5-дигідрооксазол-2-іл, 1,3-діоксолан-4-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, морфолін-3-іл, морфолін-4-іл та морфолін-2-іл (особливо оксетан-3-іл, 4,5-дигідрооксазол-2-іл, 1,3-діоксолан-4-іл та морфолін-4-іл).

Гетероциклільні групи є незаміщеними або заміщеними, як чітко визначено.

Термін " C_{x-y} -гетероциклоалкілен-", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної гетероциклільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y кільцевих атомів. Прикладами C_{3-6} -гетероциклоалкілену, що містить один кільцевий атом кисню, або що містить один кільцевий атом азоту, як використовується у групах Su^1 , Su^2 та, *mutatis mutandis*, Su^4 , є зокрема азот-вмісні групи азетидин-1,3-діїл, азетидин-3,3-діїл, піролідин-2,4-діїл, піперидин-1,4-діїл та піперидин-4,4-діїл; та кисень-вмісні групи оксетан-3,3-діїл, тетрагідрофуран-3,3-діїл та тетрагідро-2H-піран-4,4-діїл.

Термін "арил", використовуваний окремо або у комбінації, означає нафтильну або фенільну групу, особливо феніл.

Термін "гетероарил", використовуваний окремо або у комбінації, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Прикладами

таких гетероарильних груп є фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл та імідазотіазоліл. Зазначені вище гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як чітко визначено. Для замісника Ar^1 , який являє собою "6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту", термін означає відповідні зазначені вище 6-членні групи; особливо піридиніл; зокрема піридин-2-іл. Для замісника HET^1 , який являє собою "5- або 6-членний гетероарил", термін означає зазначені вище 5- або 6-членні групи. Зокрема, термін відноситься до 5-членного гетероарилу, що містить один - чотири гетероатоми, такого як фураніл, імідазоліл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл або тетразоліл (особливо піразоліл, триазоліл або тетразоліл); або до 6-членного гетероарилу, що містить один або два атоми азоту; такого як особливо піримідиніл, піразиніл, піридазиніл або піридиніл. Особливими прикладами 5-членного гетероарилу, як використовується для HET^1 , є фуран-2-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 1H-пірол-2-іл, 1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 2H-1,2,3-триазол-2-іл, 1H-1,2,3-триазол-4-іл, 1H-1,2,3-триазол-1-іл, 4H-1,2,4-триазол-4-іл, 1H-1,2,4-триазол-5-іл, 1H-тетразол-1-іл, 2H-тетразол-2-іл та 1H-тетразол-5-іл. Особливими прикладами 6-членного гетероарилу, як використовується для HET^1 , є піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл, піридин-2-іл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, піридазин-3-іл та піразин-2-іл.

Для уникнення сумнівів, деякі групи, що мають таутомерні форми, які можуть вважатися переважно ароматичними (такі як, наприклад, групи 3-гідрокси-ізоксазоліл, 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-гідрокси-1H-піразол-4-іл або 2-гідрокси-[1,3,4]оксадіазоліл), визначені у даному документі як гетероарильні групи HET^1 , навіть незважаючи на те, що їх відповідні таутомерні форми (3-оксо-2,3-дигідро-2H-ізоксазоліл, відповідно, 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-3H-[1,3,4]оксадіазоліл) також можуть розглядатися як неароматична гетероциклільна група. Аналогічним чином, певні групи, що мають таутомерні форми, які можуть вважатися переважно неароматичними (такі як 2,4-діоксоімідазолідин-1-іл, 4-оксо-4,5-дигідроксазол-2-іл), як визначено для замісника $-L^{10}-C_{4-6}$ -гетероциклілу, визначені у даному документі як ті, які не є частиною заміщених гетероарильних груп, як визначено для HET^1 , навіть незважаючи на те, що їх відповідні таутомерні форми (4-гідрокси-оксазол-2-іл, відповідно, 2,4-дигідрокси-імідазол-1-іл), також можуть розглядатися як гетероарильна група HET^1 . Слід розуміти, що відповідні таутомери включені у відповідний обсяг $-L^9-HET^1$, відповідно, $-L^{10}-C_{4-6}$ -гетероциклілу, як визначено у даному документі.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Термін "оксо" відноситься до групи =O, яка переважно приєднана до ланцюгу або кільцевого атому вуглецю або сірки, як наприклад у карбонільній групі -(CO)-, або сульфонільній групі -(SO₂)-.

Коли слово "між" використовується для опису числового діапазону, слід розуміти, що кінцеві точки зазначеного діапазону точно включені у діапазон. Наприклад: якщо описаний діапазон температур між 40 °C та 80 °C, це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число від 1 до 4, це означає, що змінна - це ціле число 1, 2, 3 або 4.

Термін "приблизно", якщо не використовується у відношенні температур, поміщений перед числовим значенням "X", відноситься у поточному застосуванні до інтервалу від X мінус 10 % від X до X плюс 10 % від X, та переважно до інтервалу від X мінус 5 % від X до X плюс 5 % від X. Зокрема, у випадку температур термін "приблизно", поміщений перед температурою "Y", у поточному застосуванні відноситься до інтервалу від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C. Крім того, використовуваний у даному документі термін "кімнатна температура" відноситься до температури приблизно 25 °C.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення винаходу 1), де R^1 являє собою галоген (особливо хлор).

3) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з варіантами здійснення винаходу 1) або 2), де R^2 являє собою метокси, етокси, ізопропокси, циклопропілокси, 2-метокси-етокси або 2-метокси-1-метил-етокси (особливо метокси).

4) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) або 2), де R^2 являє собою C_{1-3} -алкокси (зокрема метокси, ізопропокси, особливо метокси).

5) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 4), де Ar^1 являє собою феніл [де слід розуміти, що зазначений феніл заміщений R^3 та R^4 , як чітко визначено].

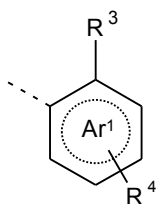
6) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 4), де Ar^1 являє собою 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту (особливо піридиніл) [де слід розуміти, що зазначений гетероарил заміщений R^3 та R^4 , як чітко визначено].

7) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 6), де R^3 являє собою ізопропіл.

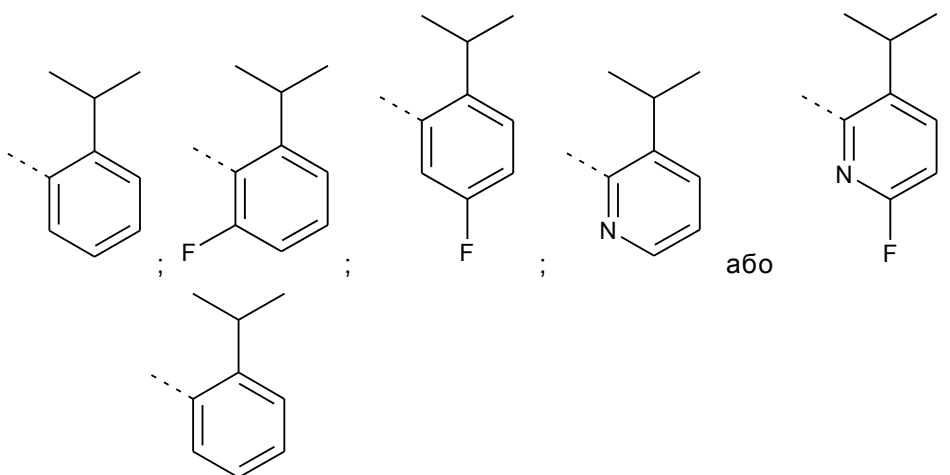
8) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 7), де R^4 являє собою фтор.

9) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 7), де R^4 являє собою водень.

10) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 4), де фрагмент:



являє собою кільце, незалежно вибране з:



особливо .

11) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 10), де m та n обидва являють собою 1, або m та n обидва являють собою 2.

12) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 10), де m та n обидва являють собою 1.

13) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 12), де група $-L-R^5$ являє собою

- водень;

- $-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{0-6}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкіл; де C_{3-6} -циклоалкіл незалежно незаміщений або моно-заміщений галогеном (особливо фтором);
- $-CO-H$;
- 5 - $-L^1-CO-R^{C11}$, де R^{C11} незалежно являє собою гідрокси; $-O$ -бензил; $-O-C_{1-6}$ -алкіл; C_{1-6} -фторалкіл; або $-NR^{N11}R^{N12}$; де незалежно R^{N11} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N12} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкіл або $-O-R^{O11}$, де R^{O11} незалежно являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або бензил; та
- L^1 - незалежно являє собою
- 10 - $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;
- $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{1-6} -алкілен незалежно моно-заміщений гідрокси, C_{1-3} -алкокси, $-O-CO-C_{1-4}$ -алкілом або $-NR^{N13}R^{N14}$; де незалежно R^{N13} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N14}
- 15 являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{2-6}$ -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{2-6} -алкілен незалежно ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з гідрокси та $-NR^{N15}R^{N16}$; де незалежно R^{N15} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N16} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- 20 - $-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен- або $-CO-O-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-;
- $-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-O-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен-, $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -алкілен- Su^1-C_{0-4} -алкілен-; де Su^1 незалежно являє собою
- 25 C_{3-6} -гетероциклоалкілен, який містить один кільцевий атом кисню, або один кільцевий атом азоту, де зазначений кільцевий атом азоту, у випадку, коли він має вільну валентність, незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- 30 - $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{12}-C_{1-4}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{12}-C_{1-4}$ -алкілен-, або $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{12}-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-; де X^{12} незалежно являє собою кисень або атом азоту, який незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом, $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом або C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілом;
- $-C_{2-4}$ -алкілен- $X^{13}-C_{1-4}$ -алкілен-; де X^{13} являє собою $-NH-CO-$, та де зазначений C_{2-4} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси;
- 35 - $-CO-C_{2-6}$ -алкенілен- або $-SO_2-C_{2-6}$ -алкенілен-; або
- $-CO-C_{2-6}$ -фторалкілен-;
- $-L^2$ -гідрокси; де $-L^2$ - являє собою
- $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C_{1-6} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси, C_{1-6} -фторалкілом або
- 40 $-NR^{N21}R^{N22}$, де незалежно R^{N21} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N22} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-, де у згаданих вище групах зазначений C_{2-6} -алкілен незалежно незаміщений або моно-
- 45 заміщений гідрокси, C_{1-6} -фторалкілом або $-NR^{N23}R^{N24}$, де незалежно R^{N23} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N24} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл;
- $-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- C_{0-4} -алкілен-;
- $-C_{0-4}$ -алкілен- Su^2-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- Su^2-C_{0-4} -алкілен- або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- Su^2-C_{0-4} -алкілен-; де Su^2 незалежно являє собою C_{3-6} -гетероциклоалкіленову
- 50 групу, яка містить один кільцевий атом кисню, або один кільцевий атом азоту; де зазначений кільцевий атом азоту, у випадку, коли він має вільну валентність, незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{22}-C_{2-4}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{22}-C_{1-4}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілен- або $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілен- $X^{22}-C_{2-4}$ -алкілен-; де X^{22} являє собою атом азоту, який незалежно незаміщений або моно-заміщений C_{1-4} -алкілом, C_{3-6} -циклоалкілом або
- 55 $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілом;
- $-C_{2-4}$ -алкілен- $X^{23}-C_{1-4}$ -алкілен-; де X^{23} являє собою $-NH-CO-$, та де зазначений C_{2-4} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси; або
- 60 - 3,4-діоксоциклобут-1-ен-1,2-дііл;

- $-L^3-O-R^{O31}$, де R^{O31} являє собою $-C_{1-4}$ -алкіл, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-C_{2-4}$ -алкеніл; та
- L^3 - незалежно являє собою
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;
- 5 - $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$, де незалежно R^{N1} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та R^{N2} являє собою водень; C_{1-4} -алкіл; C_{1-3} -фторалкіл; C_{3-6} -циклоалкіл; C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілен; $-CO-C_{1-4}$ -алкіл; $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл або $-SO_2-C_{1-4}$ -фторалкіл; та
- L^4 - незалежно являє собою
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-; або
- 10 - $-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-, $-CO-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-, або $-SO_2-C_{0-4}$ -алкілен- Cu^4-C_{0-4} -алкілен-; де Cu^4 незалежно являє собою C_{3-6} -гетероциклоалкіленову групу, яка містить один кільцевий атом кисню;
- $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, або C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкілен; та
- 15 R^{N4} являє собою $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл; $-CO-NR^{N51}R^{N52}$, де R^{N51} та R^{N52} незалежно вибрані з водню та C_{1-4} -алкілу; або $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$, де незалежно R^{N53} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N54} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або $-CO-C_{1-4}$ -алкіл;
- та $-L^5$ - незалежно являє собою
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;
- 20 - $-L^6-N(R^{N61})-O-R^{O61}$, де R^{N61} являє собою водень, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-O-C_{1-4}$ -алкіл; та R^{O61} незалежно являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або бензил;
- та $-L^6$ - незалежно являє собою
- $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;
- 25 - $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл (особливо водень); R^{N6} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-CO-C_{1-4}$ -алкіл, C_{1-3} -фторалкіл або C_{3-6} -циклоалкіл (особливо водень); та
- L^7 - незалежно являє собою
- 30 - $-CO$ - або $-SO_2$ -;
- $-L^8-SO_2-R^{S81}$, де R^{S81} незалежно являє собою $-C_{1-6}$ -алкіл; C_{1-4} -фторалкіл; гідрокси; $-NR^{N81}R^{N82}$, де незалежно R^{N81} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл та R^{N82} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл, $-CO-C_{1-6}$ -алкіл; та
- L^8 - незалежно являє собою
- 35 - $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;
- $-L^9-HET^1$, де HET^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл; тiazоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл),
- 40 де зазначений HET^1 незалежно незаміщений або моно- або ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з C_{1-4} -алкілу (особливо метилу); галогену; ціано; гідрокси; гідроксиметилу; $-C_{0-2}$ -алкілен- $Cu^{91}-COOR^{O91}$, де R^{O91} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та де Cu^{91} являє собою C_{3-6} -циклоалкіленову групу; або $-C_{0-2}$ -алкілен- $COOR^{O92}$, де R^{O92} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та
- 45 - L^9 - незалежно являє собою
- $-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{0-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;
- $-L^{10}-C_{4-6}$ -гетероцикліл, де C_{4-6} -гетероцикліл незалежно містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню; де у згаданих вище групах
- 50 зазначений C_{4-6} -гетероцикліл незалежно незаміщений або моно-, ди- або три-заміщений, де замісники незалежно вибрані з наступних:
- один або два оксо-замісники, кожен з яких приєднаний до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту (утворюючи таким чином разом з азотом амідну групу, або у випадку, коли кільцевий атом кисню є додатково розташованим поряд, - карбаматну групу, або, у випадку, коли другий кільцевий атом азоту є додатково розташованим поряд, - сечовинну групу); та/або
- 55 - два метильні замісники, приєднані до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту або кільцевого атому кисню (утворюючи таким чином разом з азотом $-C(CH_3)_2-N$ - або з киснем $-C(CH_3)_2-O$ -групу); та/або
- 60 - два оксо-замісники на кільцевому атомі сірки (утворюючи таким чином $-SO_2$ - групу);

та/або

- C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₄-алкіл, C₂₋₃-фторалкіл, або -CO-C₁₋₄-алкіл, приєднаний до кільцевого атому азоту, який має вільну валентність; та

-L¹⁰- незалежно являє собою

5 - -C₀₋₆-алкілен-, -CO-C₀₋₆-алкілен-, -SO₂-C₀₋₆-алкілен-;

- -L¹³-C₁₋₄-алкіл; де -L¹³- являє собою -CO-, -CO-O- або -SO₂-.

14) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 12), де група -L-R⁵ являє собою

- водень;

10 - -C₁₋₄-алкіл;

- -C₀₋₆-алкілен-C₃₋₆-циклоалкіл; де C₃₋₆-циклоалкіл незалежно незаміщений або моно-заміщений галогеном (особливо фтором);

- -CO-NH;

15 - -L¹-CO-R^{C11}, де R^{C11} незалежно являє собою гідрокси; -O-C₁₋₆-алкіл або C₁-фторалкіл; та

-L¹- незалежно являє собою

- -C₁₋₆-алкілен-, -CO-C₁₋₆-алкілен-, -SO₂-C₁₋₆-алкілен-, -CO-O-C₁₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₁₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₁₋₆-алкілен-;

- -L²-гідрокси; де -L²- являє собою

20 - -CO-C₁₋₆-алкілен- або -SO₂-C₁₋₆-алкілен-; де у згаданих вище групах зазначений C₁₋₆-алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси, C₁-фторалкілом або -NR^{N21}R^{N22}, де незалежно R^{N21} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл, та R^{N22} являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або -CO-O-C₁₋₄-алкіл;

- -C₂₋₆-алкілен-, -CO-O-C₂₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₂₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₂₋₆-алкілен-,

25 де у згаданих вище групах зазначений C₂₋₆-алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси, або C₁-фторалкілом; або

- 3,4-діоксоциклобут-1-ен-1,2-діл;

- -L³-O-R^{O31}, де R^{O31} являє собою -C₁₋₄-алкіл, -CO-C₁₋₄-алкіл або -CO-C₂₋₄-алкеніл; та

-L³- незалежно являє собою

30 - -C₂₋₆-алкілен-, -CO-C₁₋₆-алкілен- або -SO₂-C₁₋₆-алкілен-, -CO-O-C₂₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₂₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₂₋₆-алкілен-;

- -L⁴-NR^{N1}R^{N2}, де незалежно R^{N1} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл; та R^{N2} являє собою водень; C₁₋₄-алкіл; C₁₋₃-фторалкіл; C₃₋₆-циклоалкіл; C₁₋₃-алкокси-C₂₋₄-алкілен; -CO-C₁₋₄-алкіл; -SO₂-C₁₋₄-алкіл або -SO₂-C₁-фторалкіл; та

35 -L⁴- незалежно являє собою

- -C₂₋₆-алкілен-, -CO-C₁₋₆-алкілен-, -SO₂-C₁₋₆-алкілен-, -CO-O-C₂₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₂₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₂₋₆-алкілен-;

- -L⁵-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або C₁₋₃-алкокси-C₂₋₄-алкілен; та R^{N4} являє собою -CO-O-C₁₋₄-алкіл; -CO-NR^{N51}R^{N52}, де R^{N51} та R^{N52} незалежно вибрані з водню та C₁₋₄-алкілу; або -SO₂-NR^{N53}R^{N54}, де незалежно R^{N53} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл, та R^{N54} являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або -CO-C₁₋₄-алкіл;

та -L⁵- незалежно являє собою

- -C₂₋₆-алкілен-, -CO-C₁₋₆-алкілен- або -SO₂-C₁₋₆-алкілен-, -CO-O-C₂₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₂₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₂₋₆-алкілен-;

45 - -L⁷-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл (особливо водень); R^{N6} являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, -CO-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-фторалкіл, або C₃₋₆-циклоалкіл (особливо водень); та

-L⁷- незалежно являє собою

- -CO- або -SO₂-;

50 - -L⁸-SO₂-R^{S81}, де R^{S81} незалежно являє собою -C₁₋₆-алкіл; C₁-фторалкіл; гідрокси; -NR^{N81}R^{N82}, де незалежно R^{N81} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл, та R^{N82} являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, -CO-C₁₋₆-алкіл; та

-L⁸- незалежно являє собою

55 - -C₁₋₆-алкілен-, -CO-C₁₋₆-алкілен-, -SO₂-C₁₋₆-алкілен-, -CO-O-C₂₋₆-алкілен-, -CO-NH-C₁₋₆-алкілен- або -SO₂-NH-C₁₋₆-алкілен-;

- -L⁹-HET¹, де HET¹ являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл; тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл),

де зазначений HET¹ незалежно незаміщений або моно- або ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з C₁₋₄-алкілу (особливо метилу); галогену; ціано; гідрокси;

гідроксиметилу; $-C_{0-2}$ -алкілен- Cy^{91} - $COOR^{091}$, де R^{091} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та де Cy^{91} являє собою C_{3-6} -циклоалкіленову групу; або $-C_{0-2}$ -алкілен- $COOR^{092}$, де R^{092} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та

- L^9 - незалежно являє собою

5 - $-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{0-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^{10}$ - C_{4-6} -гетероцикліл, де C_{4-6} -гетероцикліл незалежно містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню; де у згаданих вище групах зазначений C_{4-6} -гетероцикліл незалежно незаміщений або моно- або ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з наступних:

- один або два оксо-замісники, кожен з яких приєднаний до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту (утворюючи таким чином разом з азотом амідну групу, або у випадку, коли кільцевий атом кисню є додатково розташованим поряд, - карбаматну групу, або у випадку, коли другий кільцевий атом азоту є додатково розташованим поряд, - сечовинну групу); та/або

15 - два метильні замісники, приєднані до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту або кільцевого атому кисню (утворюючи таким чином разом з азотом $-C(CH_3)_2-N-$ або з киснем $-C(CH_3)_2-O-$ групу); та

- L^{10} - незалежно являє собою

20 - $-C_{0-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{0-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{0-6}$ -алкілен-; або

- $-L^{13}$ - C_{1-4} -алкіл; де $-L^{13}$ - являє собою $-CO-$, $-CO-O-$ або $-SO_2-$.

15) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 12), де група $-L-R^5$ являє собою

- водень;

25 - $-C_{1-4}$ -алкіл;

- $-C_{0-6}$ -алкілен- C_{3-6} -циклоалкіл; де C_{3-6} -циклоалкіл незалежно незаміщений або моно-заміщений галогеном (особливо фтором);

- $-CO-N-$;

- $-L^1-CO-R^{C11}$, де R^{C11} незалежно являє собою гідрокси або $-O-C_{1-6}$ -алкіл; та

30 - $-L^1$ - незалежно являє собою

- $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-CO-NH-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^2$ -гідрокси; де $-L^2$ - являє собою

- $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-;

35 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен-, або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-, де у згаданих вище групах зазначений C_{2-6} -алкілен незалежно незаміщений або моно-заміщений гідрокси; або

- 3,4-діоксоциклобут-1-ен-1,2-дііл;

- $-L^3-O-R^{O31}$, де R^{O31} являє собою $-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-C_{2-4}$ -алкеніл; та

- $-L^3$ - незалежно являє собою

40 - $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-O-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -алкілен- або $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -алкілен-;

- $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$, де незалежно R^{N1} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та R^{N2} являє собою водень; C_{1-4} -алкіл або $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл; та

- $-L^4$ - незалежно являє собою

45 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; та R^{N4} являє собою $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$, де незалежно R^{N53} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл, та R^{N54} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл;

та $-L^5$ - незалежно являє собою

50 - $-C_{2-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен- або $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-;

- $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл (особливо водень); R^{N6} являє собою водень, C_{1-4} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл (особливо водень); та

- $-L^7$ - незалежно являє собою

- $-CO-$ або $-SO_2-$;

55 - $-L^8-SO_2-R^{S81}$, де R^{S81} незалежно являє собою $-C_{1-6}$ -алкіл; C_{1-} -фторалкіл або гідрокси; та

- $-L^8$ - незалежно являє собою

- $-C_{1-6}$ -алкілен-, $-CO-C_{1-6}$ -алкілен-, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілен-;

60 - $-L^9-HET^1$, де HET^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл,

ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл), де зазначений HET¹ незалежно незаміщений або моно- або ди-заміщений, де замісники незалежно вибрані з C₁₋₄-алкілу (особливо метилу); галогену; ціано; гідрокси; гідроксиметилу; -C₀₋₂-алкілен-COOR⁰⁹², де R⁰⁹² являє собою водень або C₁₋₄-алкіл; та

5 -L⁹- незалежно являє собою

- -C₀₋₆-алкілен-, -CO-C₀₋₆-алкілен-, -SO₂-C₀₋₆-алкілен;

- -L¹⁰-C₄₋₆-гетероцикліл, де C₄₋₆-гетероцикліл незалежно містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню; де у згаданих вище групах зазначений C₄₋₆-гетероцикліл незалежно незаміщений або моно- або ди-заміщений, де замісники

10 незалежно вибрані з наступних:

- один або два оксо-замісники, кожен з яких приєднаний до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту (утворюючи таким чином разом з азотом амідну групу, або у випадку, коли кільцевий атом кисню є додатково розташованим поряд, - карбаматну групу, або у випадку, коли другий кільцевий атом азоту є додатково розташованим поряд, - сечовинну групу); та/або

15 - два метильні замісники, приєднані до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту або кільцевого атому кисню (утворюючи таким чином разом з азотом -C(CH₃)₂-N- або з киснем -C(CH₃)₂-O-групу); та

-L¹⁰- незалежно являє собою

20 - -C₀₋₆-алкілен-, -CO-C₀₋₆-алкілен-, -SO₂-C₀₋₆-алкілен-; або

- -L¹³-C₁₋₄-алкіл; де -L¹³- являє собою -CO-, -CO-O- або -SO₂-.

- 16) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 12), де група -L-R⁵ являє собою

- водень;

25 - ізопропіл, ізобутил;

- циклобутил;

- -CO-H;

- -L¹-COOH; де -L¹- являє собою

- *-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂- або *-CO-CH₂-C(CH₃)₂-;

30 - -L²-гідрокси; де -L²- являє собою

- -CH₂-CH₂-, *-CH₂-CH(OH)-CH₂-;

- *-CO-NH-CH₂-CH₂-; або

- *-SO₂-CH₂-CH₂-;

- -L³-O-CH₃, або -L³-O-CO-C(CH₃)=CH₂; де -L³- являє собою

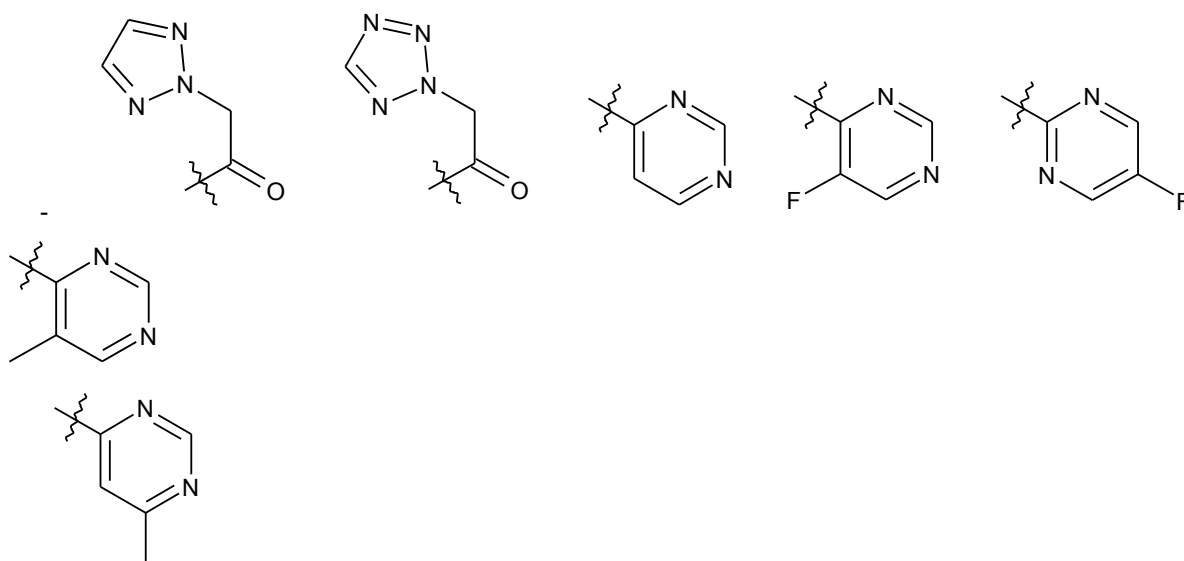
35 - *-CO-NH-CH₂-CH₂-;

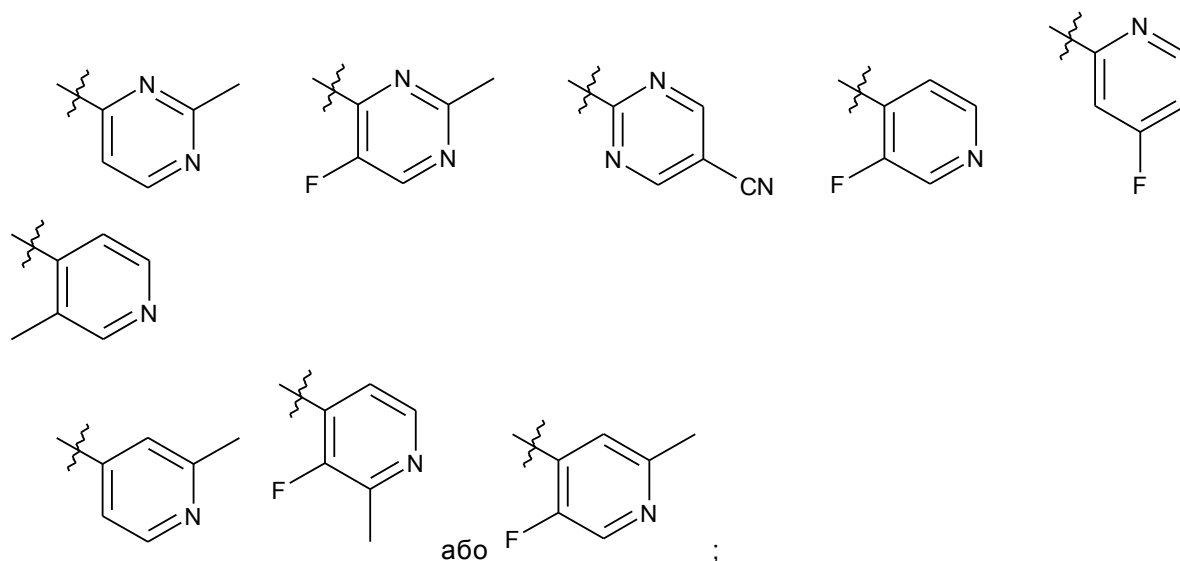
- -L⁷-NH₂, -L⁷-NH-CH₃, -L⁷-NH-CH₂-CH₃, -L⁷-NH-CH(CH₃)₂ або -L⁷-NH-циклопропіл; де -L⁷- являє собою

- -CO-, або -SO₂-;

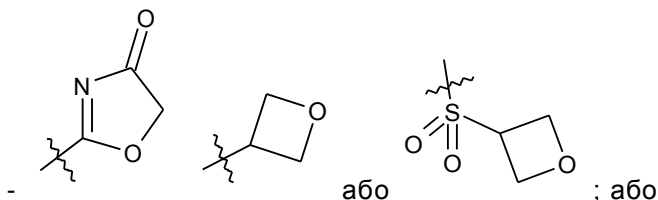
- -L⁹-HET¹; де -L⁹-HET¹ являє собою

40





5 - $-L^{10}$ -C₄₋₆-гетероциклі; де $-L^{10}$ -C₄₋₆-гетероциклі являє собою



- $-L^{13}$ -метил; де $-L^{13}$ - являє собою $-CO-$, або $-SO_2-$;

10 де у згаданих вище групах зірочки вказують зв'язок, який приєднаний до решти молекули.

17) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 12), де група $-L-R^5$ являє собою $-SO_2-NH_2$.

18) Винахід, таким чином, відноситься до сполук формули (I), як зазначено у варіанті здійснення винаходу 1), або до таких сполук, які додатково обмежені характеристиками будь-якого з варіантів здійснення винаходу 2) - 17), з урахуванням їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполуки, як додатково описано нижче у даному документі. Для уникнення сумнівів, таким чином, особливо можливі наступні варіанти здійснення винаходу, які відносяться до сполук формули (I), та вони конкретно розкриті у індивідуальній формі

1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 7+1, 7+2+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+4+1, 8+5+4+2+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+4+1, 8+7+4+2+1, 8+7+5+1, 8+7+5+2+1, 8+7+5+4+1, 8+7+5+4+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+4+1, 9+5+4+2+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+4+1, 9+7+4+2+1, 9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+4+1, 9+7+5+4+2+1, 10+1, 10+2+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+4+1, 11+5+4+2+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+4+1, 11+7+4+2+1, 11+7+5+1, 11+7+5+2+1, 11+7+5+4+1, 11+7+5+4+2+1, 11+8+1, 11+8+2+1, 11+8+4+1, 11+8+4+2+1, 11+8+5+1, 11+8+5+2+1, 11+8+5+4+1, 11+8+5+4+2+1, 11+8+7+1, 11+8+7+2+1, 11+8+7+4+1, 11+8+7+4+2+1, 11+8+7+5+1, 11+8+7+5+2+1, 11+8+7+5+4+1, 11+8+7+5+4+2+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 11+9+4+1, 11+9+4+2+1, 11+9+5+1, 11+9+5+2+1, 11+9+5+4+1, 11+9+5+4+2+1, 11+9+7+1, 11+9+7+2+1, 11+9+7+4+1, 11+9+7+4+2+1, 11+9+7+5+1, 11+9+7+5+2+1, 11+9+7+5+4+1, 11+9+7+5+4+2+1, 11+10+1, 11+10+2+1, 11+10+4+1, 11+10+4+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+4+1, 12+5+4+2+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+4+1, 12+7+4+2+1, 12+7+5+1, 12+7+5+2+1, 12+7+5+4+1, 12+7+5+4+2+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+4+1, 12+8+4+2+1, 12+8+5+1, 12+8+5+2+1, 12+8+5+4+1, 12+8+5+4+2+1, 12+8+7+1, 12+8+7+2+1, 12+8+7+4+1, 12+8+7+4+2+1, 12+8+7+5+1, 12+8+7+5+2+1, 12+8+7+5+4+1, 12+8+7+5+4+2+1, 12+9+1, 12+9+2+1, 12+9+4+1, 12+9+4+2+1, 12+9+5+1, 12+9+5+2+1,

12+9+5+4+1, 12+9+5+4+2+1, 12+9+7+1, 12+9+7+2+1, 12+9+7+4+1, 12+9+7+4+2+1,
 12+9+7+5+1, 12+9+7+5+2+1, 12+9+7+5+4+1, 12+9+7+5+4+2+1, 12+10+1, 12+10+2+1,
 12+10+4+1, 12+10+4+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+1, 14+5+2+1,
 14+5+4+1, 14+5+4+2+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+4+1, 14+7+4+2+1, 14+7+5+1,
 5 14+7+5+2+1, 14+7+5+4+1, 14+7+5+4+2+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+4+1, 14+8+4+2+1,
 14+8+5+1, 14+8+5+2+1, 14+8+5+4+1, 14+8+5+4+2+1, 14+8+7+1, 14+8+7+2+1,
 14+8+7+4+1, 14+8+7+4+2+1, 14+8+7+5+1, 14+8+7+5+2+1, 14+8+7+5+4+1,
 14+8+7+5+4+2+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+4+1, 14+9+4+2+1, 14+9+5+1, 14+9+5+2+1,
 14+9+5+4+1, 14+9+5+4+2+1, 14+9+7+1, 14+9+7+2+1, 14+9+7+4+1, 14+9+7+4+2+1,
 10 14+9+7+5+1, 14+9+7+5+2+1, 14+9+7+5+4+1, 14+9+7+5+4+2+1, 14+10+1, 14+10+2+1,
 14+10+4+1, 14+10+4+2+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+4+1, 14+11+4+2+1, 14+11+5+1,
 14+11+5+2+1, 14+11+5+4+1, 14+11+5+4+2+1, 14+11+7+1, 14+11+7+2+1, 14+11+7+4+1,
 14+11+7+4+2+1, 14+11+7+5+1, 14+11+7+5+2+1, 14+11+7+5+4+1, 14+11+7+5+4+2+1,
 14+11+8+1, 14+11+8+2+1, 14+11+8+4+1, 14+11+8+4+2+1, 14+11+8+5+1, 14+11+8+5+2+1,
 15 14+11+8+5+4+1, 14+11+8+5+4+2+1, 14+11+8+7+1, 14+11+8+7+2+1, 14+11+8+7+4+1,
 14+11+8+7+4+2+1, 14+11+8+7+5+1, 14+11+8+7+5+2+1, 14+11+8+7+5+4+1,
 14+11+8+7+5+4+2+1, 14+11+9+1, 14+11+9+2+1, 14+11+9+4+1, 14+11+9+4+2+1,
 14+11+9+5+1, 14+11+9+5+2+1, 14+11+9+5+4+1, 14+11+9+5+4+2+1, 14+11+9+7+1,
 14+11+9+7+2+1, 14+11+9+7+4+1, 14+11+9+7+4+2+1, 14+11+9+7+5+1, 14+11+9+7+5+2+1,
 20 14+11+9+7+5+4+1, 14+11+9+7+5+4+2+1, 14+11+10+1, 14+11+10+2+1, 14+11+10+4+1,
 14+11+10+4+2+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+4+1, 14+12+4+2+1, 14+12+5+1,
 14+12+5+2+1, 14+12+5+4+1, 14+12+5+4+2+1, 14+12+7+1, 14+12+7+2+1, 14+12+7+4+1,
 14+12+7+4+2+1, 14+12+7+5+1, 14+12+7+5+2+1, 14+12+7+5+4+1, 14+12+7+5+4+2+1,
 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+4+1, 14+12+8+4+2+1, 14+12+8+5+1, 14+12+8+5+2+1,
 25 14+12+8+5+4+1, 14+12+8+5+4+2+1, 14+12+8+7+1, 14+12+8+7+2+1, 14+12+8+7+4+1,
 14+12+8+7+4+2+1, 14+12+8+7+5+1, 14+12+8+7+5+2+1, 14+12+8+7+5+4+1,
 14+12+8+7+5+4+2+1, 14+12+9+1, 14+12+9+2+1, 14+12+9+4+1, 14+12+9+4+2+1,
 14+12+9+5+1, 14+12+9+5+2+1, 14+12+9+5+4+1, 14+12+9+5+4+2+1, 14+12+9+7+1,
 14+12+9+7+2+1, 14+12+9+7+4+1, 14+12+9+7+4+2+1, 14+12+9+7+5+1, 14+12+9+7+5+2+1,
 30 14+12+9+7+5+4+1, 14+12+9+7+5+4+2+1, 14+12+10+1, 14+12+10+2+1, 14+12+10+4+1,
 14+12+10+4+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+5+4+1,
 15+5+4+2+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+4+1, 15+7+4+2+1, 15+7+5+1, 15+7+5+2+1,
 15+7+5+4+1, 15+7+5+4+2+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+4+1, 15+8+4+2+1, 15+8+5+1,
 15+8+5+2+1, 15+8+5+4+1, 15+8+5+4+2+1, 15+8+7+1, 15+8+7+2+1, 15+8+7+4+1,
 35 15+8+7+4+2+1, 15+8+7+5+1, 15+8+7+5+2+1, 15+8+7+5+4+1, 15+8+7+5+4+2+1, 15+9+1,
 15+9+2+1, 15+9+4+1, 15+9+4+2+1, 15+9+5+1, 15+9+5+2+1, 15+9+5+4+1, 15+9+5+4+2+1,
 15+9+7+1, 15+9+7+2+1, 15+9+7+4+1, 15+9+7+4+2+1, 15+9+7+5+1, 15+9+7+5+2+1,
 15+9+7+5+4+1, 15+9+7+5+4+2+1, 15+10+1, 15+10+2+1, 15+10+4+1, 15+10+4+2+1,
 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+4+1, 15+11+4+2+1, 15+11+5+1, 15+11+5+2+1, 15+11+5+4+1,
 40 15+11+5+4+2+1, 15+11+7+1, 15+11+7+2+1, 15+11+7+4+1, 15+11+7+4+2+1, 15+11+7+5+1,
 15+11+7+5+2+1, 15+11+7+5+4+1, 15+11+7+5+4+2+1, 15+11+8+1, 15+11+8+2+1,
 15+11+8+4+1, 15+11+8+4+2+1, 15+11+8+5+1, 15+11+8+5+2+1, 15+11+8+5+4+1,
 15+11+8+5+4+2+1, 15+11+8+7+1, 15+11+8+7+2+1, 15+11+8+7+4+1, 15+11+8+7+4+2+1,
 15+11+8+7+5+1, 15+11+8+7+5+2+1, 15+11+8+7+5+4+1, 15+11+8+7+5+4+2+1, 15+11+9+1,
 45 15+11+9+2+1, 15+11+9+4+1, 15+11+9+4+2+1, 15+11+9+5+1, 15+11+9+5+2+1,
 15+11+9+5+4+1, 15+11+9+5+4+2+1, 15+11+9+7+1, 15+11+9+7+2+1, 15+11+9+7+4+1,
 15+11+9+7+4+2+1, 15+11+9+7+5+1, 15+11+9+7+5+2+1, 15+11+9+7+5+4+1,
 15+11+9+7+5+4+2+1, 15+11+10+1, 15+11+10+2+1, 15+11+10+4+1, 15+11+10+4+2+1,
 15+12+1, 15+12+2+1, 15+12+4+1, 15+12+4+2+1, 15+12+5+1, 15+12+5+2+1, 15+12+5+4+1,
 50 15+12+5+4+2+1, 15+12+7+1, 15+12+7+2+1, 15+12+7+4+1, 15+12+7+4+2+1, 15+12+7+5+1,
 15+12+7+5+2+1, 15+12+7+5+4+1, 15+12+7+5+4+2+1, 15+12+8+1, 15+12+8+2+1,
 15+12+8+4+1, 15+12+8+4+2+1, 15+12+8+5+1, 15+12+8+5+2+1, 15+12+8+5+4+1,
 15+12+8+5+4+2+1, 15+12+8+7+1, 15+12+8+7+2+1, 15+12+8+7+4+1, 15+12+8+7+4+2+1,
 15+12+8+7+5+1, 15+12+8+7+5+2+1, 15+12+8+7+5+4+1, 15+12+8+7+5+4+2+1, 15+12+9+1,
 55 15+12+9+2+1, 15+12+9+4+1, 15+12+9+4+2+1, 15+12+9+5+1, 15+12+9+5+2+1,
 15+12+9+5+4+1, 15+12+9+5+4+2+1, 15+12+9+7+1, 15+12+9+7+2+1, 15+12+9+7+4+1,
 15+12+9+7+4+2+1, 15+12+9+7+5+1, 15+12+9+7+5+2+1, 15+12+9+7+5+4+1,
 15+12+9+7+5+4+2+1, 15+12+10+1, 15+12+10+2+1, 15+12+10+4+1, 15+12+10+4+2+1,
 16+1, 16+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+4+1, 16+5+4+2+1, 16+7+1,
 60 16+7+2+1, 16+7+4+1, 16+7+4+2+1, 16+7+5+1, 16+7+5+2+1, 16+7+5+4+1, 16+7+5+4+2+1,

16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+4+1, 16+8+4+2+1, 16+8+5+1, 16+8+5+2+1, 16+8+5+4+1,
 16+8+5+4+2+1, 16+8+7+1, 16+8+7+2+1, 16+8+7+4+1, 16+8+7+4+2+1, 16+8+7+5+1,
 16+8+7+5+2+1, 16+8+7+5+4+1, 16+8+7+5+4+2+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+4+1,
 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+9+5+4+1, 16+9+5+4+2+1, 16+9+7+1,
 5 16+9+7+2+1, 16+9+7+4+1, 16+9+7+4+2+1, 16+9+7+5+1, 16+9+7+5+2+1, 16+9+7+5+4+1,
 16+9+7+5+4+2+1, 16+10+1, 16+10+2+1, 16+10+4+1, 16+10+4+2+1, 16+11+1, 16+11+2+1,
 16+11+4+1, 16+11+4+2+1, 16+11+5+1, 16+11+5+2+1, 16+11+5+4+1, 16+11+5+4+2+1,
 16+11+7+1, 16+11+7+2+1, 16+11+7+4+1, 16+11+7+4+2+1, 16+11+7+5+1, 16+11+7+5+2+1,
 16+11+7+5+4+1, 16+11+7+5+4+2+1, 16+11+8+1, 16+11+8+2+1, 16+11+8+4+1,
 10 16+11+8+4+2+1, 16+11+8+5+1, 16+11+8+5+2+1, 16+11+8+5+4+1, 16+11+8+5+4+2+1,
 16+11+8+7+1, 16+11+8+7+2+1, 16+11+8+7+4+1, 16+11+8+7+4+2+1, 16+11+8+7+5+1,
 16+11+8+7+5+2+1, 16+11+8+7+5+4+1, 16+11+8+7+5+4+2+1, 16+11+9+1, 16+11+9+2+1,
 16+11+9+4+1, 16+11+9+4+2+1, 16+11+9+5+1, 16+11+9+5+2+1, 16+11+9+5+4+1,
 16+11+9+5+4+2+1, 16+11+9+7+1, 16+11+9+7+2+1, 16+11+9+7+4+1, 16+11+9+7+4+2+1,
 15 16+11+9+7+5+1, 16+11+9+7+5+2+1, 16+11+9+7+5+4+1, 16+11+9+7+5+4+2+1,
 16+11+10+1, 16+11+10+2+1, 16+11+10+4+1, 16+11+10+4+2+1, 16+12+1, 16+12+2+1,
 16+12+4+1, 16+12+4+2+1, 16+12+5+1, 16+12+5+2+1, 16+12+5+4+1, 16+12+5+4+2+1,
 16+12+7+1, 16+12+7+2+1, 16+12+7+4+1, 16+12+7+4+2+1, 16+12+7+5+1, 16+12+7+5+2+1,
 16+12+7+5+4+1, 16+12+7+5+4+2+1, 16+12+8+1, 16+12+8+2+1, 16+12+8+4+1,
 20 16+12+8+4+2+1, 16+12+8+5+1, 16+12+8+5+2+1, 16+12+8+5+4+1, 16+12+8+5+4+2+1,
 16+12+8+7+1, 16+12+8+7+2+1, 16+12+8+7+4+1, 16+12+8+7+4+2+1, 16+12+8+7+5+1,
 16+12+8+7+5+2+1, 16+12+8+7+5+4+1, 16+12+8+7+5+4+2+1, 16+12+9+1, 16+12+9+2+1,
 16+12+9+4+1, 16+12+9+4+2+1, 16+12+9+5+1, 16+12+9+5+2+1, 16+12+9+5+4+1,
 16+12+9+5+4+2+1, 16+12+9+7+1, 16+12+9+7+2+1, 16+12+9+7+4+1, 16+12+9+7+4+2+1,
 25 16+12+9+7+5+1, 16+12+9+7+5+2+1, 16+12+9+7+5+4+1, 16+12+9+7+5+4+2+1,
 16+12+10+1, 16+12+10+2+1, 16+12+10+4+1, 16+12+10+4+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+4+1,
 17+4+2+1, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+5+4+1, 17+5+4+2+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+4+1,
 17+7+4+2+1, 17+7+5+1, 17+7+5+2+1, 17+7+5+4+1, 17+7+5+4+2+1, 17+8+1, 17+8+2+1,
 17+8+4+1, 17+8+4+2+1, 17+8+5+1, 17+8+5+2+1, 17+8+5+4+1, 17+8+5+4+2+1, 17+8+7+1,
 30 17+8+7+2+1, 17+8+7+4+1, 17+8+7+4+2+1, 17+8+7+5+1, 17+8+7+5+2+1, 17+8+7+5+4+1,
 17+8+7+5+4+2+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+9+4+1, 17+9+4+2+1, 17+9+5+1, 17+9+5+2+1,
 17+9+5+4+1, 17+9+5+4+2+1, 17+9+7+1, 17+9+7+2+1, 17+9+7+4+1, 17+9+7+4+2+1,
 17+9+7+5+1, 17+9+7+5+2+1, 17+9+7+5+4+1, 17+9+7+5+4+2+1, 17+10+1, 17+10+2+1,
 17+10+4+1, 17+10+4+2+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+4+1, 17+11+4+2+1, 17+11+5+1,
 35 17+11+5+2+1, 17+11+5+4+1, 17+11+5+4+2+1, 17+11+7+1, 17+11+7+2+1, 17+11+7+4+1,
 17+11+7+4+2+1, 17+11+7+5+1, 17+11+7+5+2+1, 17+11+7+5+4+1, 17+11+7+5+4+2+1,
 17+11+8+1, 17+11+8+2+1, 17+11+8+4+1, 17+11+8+4+2+1, 17+11+8+5+1, 17+11+8+5+2+1,
 17+11+8+5+4+1, 17+11+8+5+4+2+1, 17+11+8+7+1, 17+11+8+7+2+1, 17+11+8+7+4+1,
 17+11+8+7+4+2+1, 17+11+8+7+5+1, 17+11+8+7+5+2+1, 17+11+8+7+5+4+1,
 40 17+11+8+7+5+4+2+1, 17+11+9+1, 17+11+9+2+1, 17+11+9+4+1, 17+11+9+4+2+1,
 17+11+9+5+1, 17+11+9+5+2+1, 17+11+9+5+4+1, 17+11+9+5+4+2+1, 17+11+9+7+1,
 17+11+9+7+2+1, 17+11+9+7+4+1, 17+11+9+7+4+2+1, 17+11+9+7+5+1, 17+11+9+7+5+2+1,
 17+11+9+7+5+4+1, 17+11+9+7+5+4+2+1, 17+11+10+1, 17+11+10+2+1, 17+11+10+4+1,
 17+11+10+4+2+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+4+1, 17+12+4+2+1, 17+12+5+1,
 45 17+12+5+2+1, 17+12+5+4+1, 17+12+5+4+2+1, 17+12+7+1, 17+12+7+2+1, 17+12+7+4+1,
 17+12+7+4+2+1, 17+12+7+5+1, 17+12+7+5+2+1, 17+12+7+5+4+1, 17+12+7+5+4+2+1,
 17+12+8+1, 17+12+8+2+1, 17+12+8+4+1, 17+12+8+4+2+1, 17+12+8+5+1, 17+12+8+5+2+1,
 17+12+8+5+4+1, 17+12+8+5+4+2+1, 17+12+8+7+1, 17+12+8+7+2+1, 17+12+8+7+4+1,
 17+12+8+7+4+2+1, 17+12+8+7+5+1, 17+12+8+7+5+2+1, 17+12+8+7+5+4+1,
 50 17+12+8+7+5+4+2+1, 17+12+9+1, 17+12+9+2+1, 17+12+9+4+1, 17+12+9+4+2+1,
 17+12+9+5+1, 17+12+9+5+2+1, 17+12+9+5+4+1, 17+12+9+5+4+2+1, 17+12+9+7+1,
 17+12+9+7+2+1, 17+12+9+7+4+1, 17+12+9+7+4+2+1, 17+12+9+7+5+1, 17+12+9+7+5+2+1,
 17+12+9+7+5+4+1, 17+12+9+7+5+4+2+1, 17+12+10+1, 17+12+10+2+1, 17+12+10+4+1,
 17+12+10+4+2+1.

55 Уведеному вище переліку номери відносяться до варіантів здійснення винаходу у
 відповідності з їх нумерацією, введеною вище, тоді як "+" вказує на залежність від
 іншого варіанту здійснення. Різні окремі варіанти здійснення розділені комами. Іншими
 словами, "16 + 11 + 9 + 1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 16) в
 залежності від варіанту здійснення 11), в залежності від варіанту здійснення 9), в
 60 залежності від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення винаходу "16 + 11 + 9 +

1" відноситься до сполук формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), додатково обмеженому всіма структурними особливостями варіантів здійснення 9), 11) та 16).

19) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення винаходу 1), які вибрані з наступних сполук:

- 5 N-(6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метоксипіридин-3-іл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
- 10 N-(6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-циклопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-
15 феніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбоксамід;
3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-метилпіридин-3-іл)азетидин-3-карбоксамід;
3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)азетидин-3-
карбоксамід;
- 20 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-фтор-6-ізопропілфеніл)азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(5-фтор-2-ізопропілфеніл)азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-3-карбоксамід;
- 25 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(6-фтор-3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-циклопентилфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-ізопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-
карбоксамід;
- 30 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-ізобутил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідроксиетил)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-
карбоксамід;
- 35 1-(2-(1H-тетразол-5-іл)етил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
1-(3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
іл)оцтова кислота;
- 40 1-(2-аміноетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-циклобутил-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-
карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-
45 карбоксамід;
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((1-фторциклопропіл)метил)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
(R)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
- 50 (R)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
1-((1H-піразол-3-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
1-((1H-піразол-4-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-
55 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
1-((1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-
ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-
1-іл)-2,2-диметилбутаноат;
- 60 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-

- 2,2-диметилбутанова кислота;
 метил 4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутаноат;
 4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-
 5 диметилбутанова кислота;
 4-(3-((6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутанова кислота;
 метил 4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-4-(2-ізопропіл-феніл)піперидин-1-іл)-2,2-диметилбутаноат;
 10 4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-4-(2-ізопропілфеніл)-піперидин-1-іл)-2,2-диметилбутанова кислота;
 4-(3-((6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутанова кислота;
 етил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентаноат;
 15 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентанова кислота;
 етил 5-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентаноат;
 20 5-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентанова кислота;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(сульфаміно)етил)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-гідроксипропаноїл)-3-(2-ізопропіл-
 25 феніл)азетидин-3-карбоксамід;
 1-ацетил-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-формил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 30 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(оксетан-3-карбоніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-карбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-гідрокси-1,2,4-оксадіазол-3-карбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 35 1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)азетидин-3-карбоксамід;
 40 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 1-(2-(2H-тетразол-2-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 1-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 45 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(3-гідрокси-1H-піразол-4-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(3-гідрокси-1H-піразол-5-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 50 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(сульфамінолгіцил)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((метилсульфоніл)гіцил)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(метилсульфоніл)ацетил)азетидин-3-карбоксамід;
 55 метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутаноат;
 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота;
 60 4-(3-((6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-

- 2,2-диметил-4-оксобутанова кислота;
 4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-4-(2-ізопропілфеніл)-піперидин-1-іл)-
 2,2-диметил-4-оксобутанова кислота;
 4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-2,2-
 5 диметил-4-оксобутанова кислота;
 4-(3-((6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)-
 2,2-диметил-4-оксобутанова кислота;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(метилсульфоніл)-азетидин-
 3-карбоксамід;
 10 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((2-метоксиетил)-
 сульфоніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((2-(диметиламіно)етил)сульфоніл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(оксетан-3-
 15 ілсульфоніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 карбоксамід;
 20 N-(6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-
 карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-циклопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-
 25 3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-
 сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід;
 (S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-
 сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід;
 30 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-4-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-піперидин-4-
 карбоксамід;
 N-(6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 карбоксамід;
 3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 35 карбоксамід;
 3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-
 сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-циклопентилфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-
 карбоксамід;
 40 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(N-метил-
 сульфамоїл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(N-циклопропілсульфамоїл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-фтор-6-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-
 45 3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(5-фтор-2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-
 3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(3-ізопропілпіридин-2-іл)-1-сульфамоїлазетидин-
 3-карбоксамід;
 50 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(6-фтор-3-ізопропілпіридин-2-іл)-1-
 сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід;
 3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метоксипіридин-3-іл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(N-(2-метокси-
 55 55 етил)сульфамоїл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(N-(2-гідроксиетил)сульфамоїл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1-метил-азетидин-1,3-
 дикарбоксамід;
 60 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-етил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-

- дикарбоксамід;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-ізопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1,3-
 дикарбоксамід;
 (S)-N3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(2-
 5 ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід;
 (S)-N3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(3-ізопропілпіридин-2-
 іл)азетидин-1,3-дикарбоксамід;
 10 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоксамідо)етил метакрилат;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-(2-гідроксиетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-
 1,3-дикарбоксамід;
 15 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1-(2-метоксиетил)азетидин-
 1,3-дикарбоксамід;
 етил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоніл)гліцинат;
 (3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоніл)гліцин;
 20 етил 3-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоксамідо)пропаноат;
 3-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоксамідо)пропанова кислота;
 N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1,N1-диметилазетидин-1,3-
 25 дикарбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(морфолін-4-
 карбоніл)азетидин-3-карбоксамід;
 метил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-
 карбоксилат;
 30 2-метоксиетил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилат;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(3-метилпіридин-4-
 іл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(2-ізопропіл-
 35 феніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 40 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-метилпіридин-4-
 іл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(4-фторпіридин-2-іл)-3-(2-
 45 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-ціанопіримідин-2-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 50 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-4-іл)-3-(2-
 ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(піримідин-4-іл)азетидин-3-
 карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-метил-піримідин-4-
 55 іл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(5-метил-піримідин-4-
 іл)азетидин-3-карбоксамід;
 N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(6-метил-піримідин-4-
 іл)азетидин-3-карбоксамід;
 60 1-(6-хлор-2-метилпіримідин-4-іл)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-

ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіримідин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід;

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-4-іл)-4-(2-

5 ізопропілфеніл)піперидин-4-карбоксамід;

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіримідин-4-іл)-4-(2-

ізопропілфеніл)піперидин-4-карбоксамід;

метил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-1-іл)піразин-2-карбоксилат;

10 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)піразин-2-карбонова кислота;

метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-1-іл)нікотинат;

метил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-15 1-іл)піримідин-5-карбоксилат;

2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)піримідин-5-карбонова кислота;

метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-1-іл)піридазин-3-карбоксилат;

20 етил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)оксазол-4-карбоксилат;

етил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-іл)оксазол-4-карбоксилат;

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(1H-тетразол-5-іл)азетидин-25 3-карбоксамід;

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-оксо-4,5-дигідрооксазол-2-іл)азетидин-3-карбоксамід; та

N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід.

30 Сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення даного винаходу 1) - 19) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися у якості лікарського засобу, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (наприклад, перорального, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве застосування або інгаляцію).

35 Виробництво фармацевтичних композицій може здійснюватися за способом, який буде відомий будь-якому спеціалісту у даній галузі (див., наприклад, Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins] шляхом приведення описаних сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з 40 іншими терапевтично застосовними речовинами, у галенову форму для введення разом з підходящою нетоксичною, інертною, терапевтично сумісною твердою речовиною або рідким носієм, та, за бажання, традиційними фармацевтичними ад'ювантами.

Даний винахід також відноситься до способу запобігання/профілактики або лікування зазначеного у даному документі захворювання або розладу, який включає введення 45 суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення винаходу 1) - 19).

Для уникнення яких-небудь сумнівів, якщо сполуки описані як придатні для запобігання/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також 50 підходять для використання для отримання лікарського засобу для запобігання/профілактики або лікування інших захворювань. Аналогічно, такі сполуки також підходять для способу запобігання/профілактики або лікування таких захворювань, який включає введення суб'єкту (савцю, особливо людини), що потребує цього, ефективною кількістю такої сполуки.

Сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення винаходу 1) - 19) є 55 придатними для запобігання та/або лікування фіброзу (та захворювань або розладів, пов'язаних з фіброзом) або інших розладів, опосередкованих передачею сигналів рецептору LPA₁.

Термін "фіброз" відноситься до станів, які пов'язані з аномальним накопиченням клітин та/або фібрoneктину, та/або колагену, та/або підвищеним накопиченням 60 фібробластів у органі; включаючи фіброз окремих органів або тканин, таких як серце,

нирки, печінка, суглоби, легені, плевральна тканина, тканина черевини, шкіра, рогівка, сітківка, скелетно-м'язовий апарат та травний тракт.

Термін фіброз, зокрема, можна визначити як такий, що включає:

- 5 - легеневий фіброз, включаючи захворювання легеней, пов'язані з фіброзом, включаючи ідіопатичний легеневий фіброз; легеневий фіброз, вторинний по відношенню до системних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, склеродермія (системний склероз; SSc), вовчак (системний червоний вовчак; SLE); криптогенний фіброзуючий альвеоліт; легеневий фіброз, вторинний до саркоїдозу; ятрогенний легеневий фіброз, у тому числі радіаційно-індукований фіброз; силікоз (легеневий 10 фіброз, викликаний силікозом); легеневий фіброз, викликаний азбестом; та плевральний фіброз;
- нирковий фіброз; включаючи нирковий фіброз, пов'язаний з СКД, хронічною нирковою недостатністю, тубулоінтерстиціальним нефритом та/або хронічними нефропатіями, такими як (первинний) гломерулонефрит та гломерулонефрит, вторинний 15 по відношенню до системних запальних захворювань, такими як вовчак та склеродермія, діабет, фокально-сегментарний гломерулярний склероз, Ig A-нефропатія, гіпертензія, нирковий алотрансплантат та синдром Альпорта;
- фіброз кишечника, включаючи фіброз кишечника, вторинний по відношенню до склеродермії, та фіброз кишечника, викликаний радіацією;
- 20 - фіброз печінки, включаючи цироз, викликаний алкоголем фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, пошкодження жовчних протоків, первинний біліарний цироз (також відомий як первинний біліарний холангіт), інфекційний або вірусний фіброз печінки (наприклад, хронічна інфекція HCV) та аутоімунний гепатит;
- фіброз голови та шиї, у тому числі радіаційний фіброз голови та шиї;
- 25 - рубцювання рогівки, включаючи наслідки LASIK (лазерний кератомільоз in situ), трансплантацію рогівки та трабекулектомію;
- гіпертрофічні рубці та келоїди, включаючи викликані опіками або хірургічні гіпертрофічні рубці та келоїди;
- та інші фіброзні захворювання, наприклад, ендометріоз, фіброз спинного мозку, мієлофіброз, серцевий фіброз, періваскулярний фіброз; а також утворення рубцевої 30 тканини, хвороба Пейроні, спайки черевної порожнини або кишечника, фіброз сечового міхуру, фіброз носових ходів та фіброз, опосередкований фібробластиами.

Термін "запобігання/профілактика фіброзу" включає запобігання фіброзу у суб'єкта, який зазнав впливу однієї або кількох умов навколишнього середовища, які, як відомо, 35 збільшують ризик фіброзу органу або тканини, особливо ризик фіброзу легень, печінки або нирок; або у суб'єкта, який має генетичну схильність до розвитку фіброзу органу або тканини; а також запобігання або мінімізації рубцювання після травм, у тому числі хірургічних.

Інші розлади, опосередковані передачею сигналів рецептору LPA₁, зокрема 40 включають дерматологічні розлади, біль, злоякісні та доброякісні проліферативні захворювання, респіраторні захворювання, розлади нервової системи, серцево-судинні захворювання, запальні захворювання, ожиріння та інсулінову резистентність.

Термін "дерматологічний розлад" відноситься до захворювання шкіри. Такі дерматологічні розлади включають проліферативні або запальні захворювання шкіри, 45 такі як системний склероз, atopічний дерматит, бульозні розлади, колагеноз, псоріаз, склеродермію, псоріатичні ураження, дерматит, контактний дерматит, екзему, кропив'янку, рожеві вугри, загоснення ран, рубцювання, гіпертрофічні утворення, опікові рубці, хвороба Кавасакі, синдром Шегрена-Ларссо; особливо системний склероз.

Термін "біль" відноситься до гострого болю, хронічного та невропатичного болю. 50 Конкретним прикладом є фіброміалгія, особливо фіброміалгія, яка виникає через утворення фіброзної рубцевої тканини у скорочувальних м'язах, та раковий біль.

Термін "злоякісне та доброякісне проліферативне захворювання" особливо відноситься до раку та контролю над проліферацією пухлинних клітин, інвазією та/або метастазуванням карцином.

Термін "злоякісне новоутворення" відноситься до різних видів злоякісних новоутворень, таких як карциноми; аденокарциноми; лейкемії; саркоми; лімфоми; міеломи; метастатичний рак; пухлини головного мозку; нейробласти; рак підшлункової залози; рак шлунково-кишкового тракту; рак легеней; рак молочної залози; рак простати; 55 рак ендометрію; рак шкіри; рак сечового міхуру; рак голови та шиї; нейроендокринні пухлини; рак яєчників; рак шийки матки; пухлини порожнини рота; пухлини носоглотки; 60

рак грудної клітки; та вірусно-індуковані пухлини. Зокрема термін відноситься до мезотеліоми плеври, мезотеліоми черевини та метастазів у кістки, а також до пухлин головного мозку, включаючи метастази у головному мозку, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медулобластому, менінгіоми; нейробластому; рак підшлункової залози, включаючи аденокарциному підшлункової залози/протокову аденокарциному підшлункової залози; рак шлунково-кишкового тракту, включаючи рак товстої кишки, колоректальну аденому, колоректальну аденокарциному, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак шлунку, рак жовчного міхуру, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному; саркому Капоши; лейкози, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; лімфоми, включаючи лімфому Беркітта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT та первинну внутрішньоочну В-клітинну лімфому; рак легені, включаючи недрібноклітинний рак легені; рак молочної залози, включаючи потрійний негативний рак молочної залози; рабдоміосаркому; рак передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; плоскоклітинний рак стравоходу; (пероральну) плоскоклітинну карциному; рак ендометрію; карциному щитовидної залози, включаючи папілярну карциному щитовидної залози; метастатичний рак; метастази у легенях; рак шкіри, включаючи меланому та метастатичну меланому; рак сечового міхуру, включаючи рак сечового міхуру, уротеліально-клітинну карциному; множинні мієломи; остеосаркому; рак голови та шиї; та ниркові карциноми, включаючи нирково-клітинну карциному, ниркову світлоклітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну ниркову світлоклітинну карциному; а також нейроендокринні пухлини; рак яєчників; рак шийки матки; пухлини порожнини рота; пухлини носоглотки; рак грудної клітки; хоріокарциному; саркому Юінга; та вірусно-індуковані пухлини.

Термін "респіраторне захворювання" відноситься до захворювань, які уражують органи, які беруть участь у диханні, такі як ніс, горло, гортань, евстахієві труби, трахея, бронхи, легені, пов'язані з ними м'язи (наприклад, діафрагма та міжреберні м'язи) та нерви. Респіраторні захворювання включають інтерстиціальну пневмонію, астму, яка відноситься до будь-якого захворювання легень, яке характеризується варіаціями легеневого газового потоку, пов'язаними із звуженням дихальних шляхів будь-якої причини (внутрішньої, зовнішньої або обох; алергічної або неалергічної), включаючи респіраторний дистрес-синдром дорослих та алергічну (зовнішню) астму, неалергічну (внутрішню) астму, гостру важку астму, хронічну астму, клінічну астму, нічну астму, алерген-індуковану астму, аспірин-чутливу астму, викликану фізичним навантаженням астму, ізокапнічну гіпервентиляцію, астму у дітей, астму у дорослих, кашльову астму, професійну астму, стероїдорезистентну астму, сезонну астму; риніт, включаючи сезонний алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт; хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), включаючи хронічний бронхіт або емфізему; запалення дихальних шляхів, саркоїдоз, кистозний фіброз, гіпоксію, гостре ушкодження легень та гострий респіраторний дистрес (включаючи індукований бактеріальною пневмонією, індукований травмою, індукований вірусною пневмонією, індукований штучною вентиляцією легень, індукований нелегенею сепсисом та індукований аспірацією).

Термін "розлад нервової системи" відноситься до станів, які змінюють структуру або функцію головного мозку, спинного мозку або периферичної нервової системи, включаючи, крім іншого, хворобу Альцгеймера, набряк головного мозку, розсіяний склероз, невропатію, хворобу Паркінсона, розлади нервової системи внаслідок тупого удару або хірургічної травми (включаючи післяопераційну когнітивну дисфункцію та травму спинного мозку або стовбуру головного мозку та травму голови), мігрень, а також неврологічні аспекти розладів, таких як остеохондроз та радикуліт.

Використовуваний у цьому документі термін "серцево-судинне захворювання" відноситься до захворювань, що уражують серце або кровоносні судини або і те, і інше, включаючи, але не обмежуючись такими: аритмія (передсердна, шлуночкова або і те, і інше); атеросклероз та його наслідки; церебральна ішемія, інсульт, стенокардія; порушення серцевого ритму; ішемія міокарду; інфаркт міокарду; аневризми серця або судин, включаючи аневризму аорти; ішемія сітківки; реперфузійне пошкодження після ішемії мозку, серця чи іншого органу чи тканини; рестеноз; периферична обструктивна артеріопатія кінцівки, органу чи тканини; ендотоксичний, хірургічний чи травматичний шок; гіпертонія, клапанні вади серця, серцева недостатність, аномальний артеріальний тиск; шок; звуження судин (у тому числі пов'язане з мігренню); судинна патологія, тромбоз, недостатність, обмежена одним органом чи тканиною.

Термін "запальне захворювання" включає псоріаз, ревматоїдний артрит, васкуліт, запальне захворювання кишечника, дерматит, остеоартрит, запальне захворювання м'язів, вагініт, інтерстиціальний цистит, склеродермію, екзему, алогенні або ксеногенні трансплантації (органів, кісткового мозку, стовбурових клітин та інших клітин і т. д. та тканини), відторгнення трансплантату, хворобу трансплантат проти хазяїна, змішане захворювання сполучної тканини, червоний вовчак, діабет I типу, дерматоміозит, флебіт, синдром Шегрена, гранулематоз з поліангіїтом (GPA, гранулематоз Вегенера), тиреоїдит (наприклад, тиреоїдит Хашимото та аутоімунний тиреоїд), міастенію, аутоімунну гемолітичну анемію, хронічний рецидивуючий гепатит, алергічний кон'юнктивіт, atopічний дерматит, синусит та запалення, опосередковане нейтрофілами.

Інші розлади, у яких грає роль рецептор LPA₁, зокрема включають розлади передміхурової залози та сечового міхура, такі як доброякісна гіперплазія простати, захворювання, пов'язані з еозинофілами, та/або базофілами, та/або дендритними клітинами, та/або нейтрофілами, та/або моноцитами, та/або залученням Т-клітин, кардіоміопатію, ремоделювання міокарду, ремоделювання судин, розлади проникності судин, захворювання нирок, нирковий папілярний некроз, ниркову недостатність, ріст пухлини, метаболічні захворювання, свербіж, очні захворювання, дегенерацію жовтої плями, ендокринні розлади, гіпертиреоз, остеопороз, захворювання, пов'язані з діабетом (нефропатія, ретинопатія).

Даний винахід додатково відноситься до сполук (I) для застосування для лікування захворювань та розладів, згаданих у даному документі (особливо для лікування фіброзу), де сполука формули (I) призначена для використання у комбінації (чи то у одній фармацевтичній композиції, чи у окремому лікуванні) з одним або декількома антифібротичними агентами. Приклади таких антифібротичних агентів включають кортикостероїди, імунодепресанти, антагоністи В-клітин та утероглобін.

Одержання сполук формули (I):

Сполуки формули (I) можна отримати за способами, відомими з літератури, способами, наведеними нижче, способами, наведеними у експериментальній частині нижче, або аналогічними способами. Оптимальні умови реакції можуть змінюватись в залежності від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені спеціалістом у даній галузі за допомогою звичайних методик оптимізації. У деяких випадках порядок здійснення наступних схем реакцій та/або стадій реакції може бути змінено, щоб полегшити реакцію або уникнути небажаних продуктів реакції. У загальній послідовності реакцій, описаних нижче, загальні групи R¹, R², R³, R⁴ та L-R⁵, приймають значення, визначені для формули (I). Інші використовувані у даному документі скорочення чітко визначені або зазначені у експериментальному розділі. У деяких випадках загальні групи R¹, R², R³, R⁴ та L-R⁵ можуть бути несумісними зі структурою, показаною на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (PG). Використання захисних груп добре відомо у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Для цілей цього обговорення маєтсья на увазі, що така необхідна захисна група існує. У деяких випадках кінцевий продукт може бути додатково модифікований, наприклад, шляхом маніпуляції замісниками з одержанням нового кінцевого продукту. Ці маніпуляції можуть включати, але не обмежуються ними, відновлення, окислення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та реакції крос-сполучення, які каталізуються перехідними металами, які звичайно відомі спеціалістам у даній галузі. Отримані сполуки також можуть бути перетворені у солі, особливо фармацевтично прийнятні солі, за відомим способом *per se*.

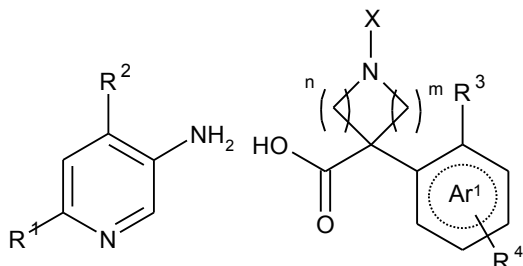
Сполуки формули (I) можна отримати за способами, приведеними нижче, способами, приведеними у експериментальній частині, або аналогічними способами. Оптимальні умови реакції можуть варіюватись в залежності від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені спеціалістом у даній галузі за допомогою звичайних методик оптимізації.

Сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу можна отримати у відповідності із загальною послідовністю реакцій, викладеною нижче. Описані лише деякі з можливостей синтезу, що призводять до одержання сполук формули (I).

Сполуки формули (I) отримують шляхом взаємодії сполуки структури 1 зі сполукою структури 2 у розчиннику, такому як ДМФА, ТГФ, ДХМ, EtOAc тощо, у присутності одного або декількох активуючих агентів карбоксилату, таких як SOCl₂, (COCl)₂, POCl₃, EDC,

HOBT, HBTU, TBTU, DCC, CDI, T3P тощо, та при наявності або за відсутності основи, такої як TEA, DIPEA, NaH, K₂CO₃ тощо (Montalbetti CA., Falque V. Tetrahedron 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. Chem. Soc. Rev. 2009 (389) 606-31). Залишок R³ може бути присутній на стадії реакції сполучення або вводиться на більш пізній стадії шляхом заміни Br або Cl на алкільну групу в умовах реакції Негіши або через послідовність реакцій Сузукі/гідрування, відому спеціалісту у даній галузі (Matsushita LH., Negishi E. J. Org. Chem. 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F. et al. J. Org. Chem. 2002 (67) 4968-4971).

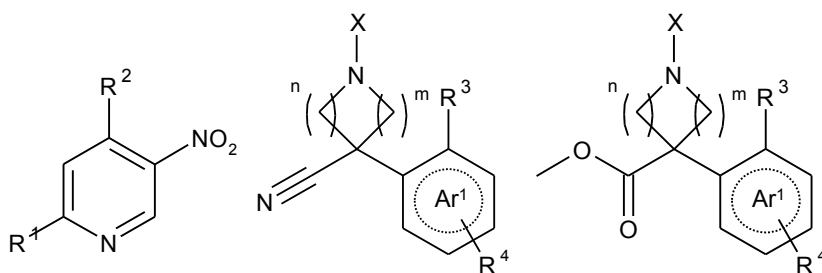
У сполучі формули (I) сполучення Структури 1 зі Структурою 2 можна здійснити із вже присутнім бічним ланцюгом L-R⁵ = X або зі Структурою 2, де N має захисну групу = X. Функціональність R⁵ потім вводиться після зняття захисту шляхом утворення амінного, амідного, сульфонамідного, карбаматного, сечовинного або сульфамідного лінкери (L), наприклад, за способом, відомим спеціалісту у даній галузі.



Структура 1

Структура 2

Сполуки Структури 1 можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані відновленням сполуки Структури 3 у розчиннику, такому як ТГФ, MeOH, EtOH, iPrOH і т. д. у присутності H₂/Pd/C або H₂/Pt + V/C або Fe тощо (Dolle V. et al. Tetrahedron 1997 (53) 12505-12524; Möbus K. et al. Top. Catal. 2010 (53), 1126-1131; WO2012/055995).

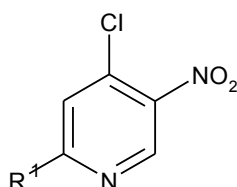


Структура 3

Структура 4

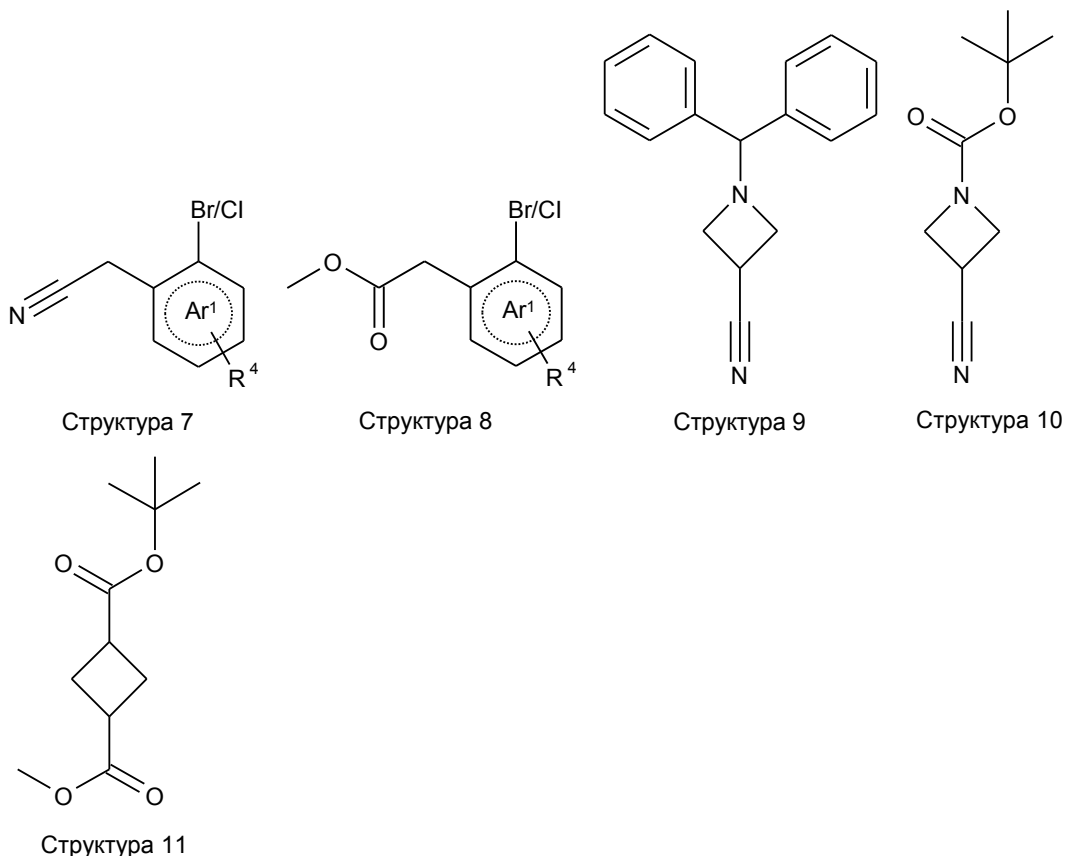
Структура 5

Сполуки Структури 2 можна отримати шляхом взаємодії сполуки Структури 4 з 25 % NaOH або концентрованою H₂SO₄/AcOH або концентрованою HCl при підвищеній температурі у розчиннику, такому як вода, EtOH тощо (US20120232026; WO2005/049605; US20080319188). Сполуки Структури 2 також можна отримати гідролізом сполуки Структури 5 за допомогою водного розчину NaOH, LiOH і т. д. у розчиннику, такому як вода, MeOH, EtOH, ТГФ тощо.



Структура 6

Сполуки Структури 3 можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані (де R¹ являє собою H, галоген, метил, трифторметил) шляхом взаємодії сполуки Структури 6 з алкоголятом, таким як NaOMe, NaOiPr, у розчиннику, такому як ТГФ, ДМФА і т. д.



5 Сполуки Структури 4 та Структури 5 можуть бути комерційно доступними або можуть
 бути отримані (для n та/або $m > 1$) взаємодією відповідного 2-(2-галоген-
 (гетеро)арил)ацетонітрилу (Структура 7) або метил 2-(2-галоген-(гетеро)арил)ацетату
 (Структура 8), відповідно, з N-бензил-N,N-біс(2-хлоретил)-аміном або N-бос-N,N-біс(2-
 10 хлоретил)аміном при 60 °C або більше у розчиннику, такому як ТГФ, та у присутності
 основи, такої як NaOH, NaN тощо. Сполуки Структури 4 та Структури 5 також можна
 отримати шляхом взаємодії 2-(2-бромфеніл)ацетонітрилу з параформальдегідом у
 розчиннику, такому як ДМФА у присутності основи, такої як K_2CO_3 , з наступним
 каталізованим ТФОК 1,3-диполярним циклододаванням з комерційно доступним N-
 (метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіном у ДХМ (літ.: JP2008110971). Для n
 15 $= m = 1$ сполука Структури 4 може бути синтезована шляхом взаємодії сполуки
 Структури 9, 10 або 11 з 1,2-дигалоген-(гетеро)арилом, таким як 1-бром-2-фторбензол, у
 розчиннику, такому як ТГФ у присутності основи, такої як KHMDS (WO2012/017359). У
 якості альтернативи, бром-замісник може бути замінений на R^3 = алкіл на наступній
 стадії в умовах реакції Негіши або через послідовність Сузукі - гідрування, відому
 20 спеціалісту у даній галузі. Структури 7 та 8 можуть бути комерційно доступними або
 можуть бути приготовлені за способом, відомим спеціалісту у даній галузі.

В залежності від характеру функціональностей, які присутні у залишку $L-R^5$ у формулі
 (I), для цих функціональностей може бути потрібен тимчасовий захист. Відповідні
 захисні групи відомі спеціалісту у даній галузі та включають, наприклад, бензильну,
 25 ацетильну або триалкілсилільну групу для захисту спирту, кеталь - для захисту діолу,
 складний ефір - для захисту кислоти тощо. Ці захисні групи можуть використовуватися у
 відповідності зі стандартною методикою.

Коли сполуки формули (I) отримують у формі сумішей стереоізомерів, таких як
 особливо енантіомери, стереоізомери можуть бути розділені з використанням способів,
 30 відомих спеціалістам у даній галузі: наприклад, шляхом утворення та розділення
 діастереомерних солей або шляхом ВЕРХ над хіральною нерухомою фазою, такою як
 колонка Daicel ChiralPak AD-H (5 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5 мкм), колонка
 Daicel ChiralCel OD (10 мкм), колонка Daicel ChiralPak IA або IB або IC або ID або IE (5
 мкм), колонка Daicel ChiralPak AS-H (5 мкм), або колонка (R,R)-Whelk-01 (5 мкм).

Типовими умовами хіральної ВЕРХ є ізократична суміш елюенту А (EtOH, у присутності або за відсутності основи, такої як ТЕА та/або діетиламіну, або кислоти, такої як ТФОК) та елюенту В (гептан). В умовах надкритичної рідинної хроматографії (SFC) елюент А являє собою CO₂, а елюент В являє собою ізопропанол.

5 Експериментальна частина

Приведені нижче приклади ілюструють винахід, але не обмежують його обсяг.

Усі температури зазначені у °C. Комерційно доступні вихідні речовини використовувалися без додаткового очищення у тому вигляді, у якому вони були отримані. Якщо не зазначене інше, усі реакції проводили у атмосфері азоту або аргону.

10 Сполуки очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Biotage), препаративній ТШХ (ТШХ-планшети від Merck, Silica gel 60 F₂₅₄) або препаративній ВЕРХ. Сполуки, описані у винаході, характеризуються ¹H-ЯМР (400 МГц або 500 МГц Bruker; хімічні зсуви приведені у м. ч. відносно використовуюваного розчинника; кратності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкій, константи взаємодії представлені у Гц) та/або

15 РХ-МС (час утримання t_R представлено у хвил.; молекулярна маса, отримана для мас-спектру, представлена у г/моль) з використанням умов, перерахованих нижче.

РХ-МС з кислотними умовами

20 PXMC-1: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MC: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Колонки: Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2,1x50 мм від Waters, термостатована у Acquity UPLC Column Manager при 60 °C. Елюенти: А: H₂O + 0,05 % мурашиної кислоти; В: AcCN + 0,045 % FA. Метод: Градієнт: 2 % В 98 % В впродовж 2,0 хвил. Потік: 1,0 мл/хвил. Детектування: УФ 214 нм та ELSD.

25 PXMC-2: Aligent 1100 серії з мас-спектрометричним детектуванням (MC: Finnigan single quadrupole). Колонка: Zorbax RRHD SB-Aq (1,8 мкм, 3,0 x 50 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,04% ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95% В → 5% В впродовж 5 хвил. (потік: 4,5 мл/хвил.)

Препаративна ВЕРХ з кислотними умовами

30 Преп-ВЕРХ-1: Колонка: Waters Zorbax SB-Aq (5 мкм, 75 x 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,5% мурашиної кислоти [елюент В]. Градієнт: 95% В → 5% В впродовж 5 хвил. (потік: 75 мл/хвил.). Детектування: УФ/Вид. + МС.

Препаративна ВЕРХ з основними умовами

35 Преп -ВЕРХ-2: Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 75 x 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,5 % NH₄OH [елюент В]. Градієнт: 90 % В → 5 % В впродовж 6,5 хвил. (потік: 75 мл/хвил.). Детектування: УФ/Вид. + МС.

Скорочення (використовувані у даному документі):

AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
Boc	трет-бутоксикарбоніл
BSA	бичачий сироватковий альбумін
Bu	бутил, такий як у трет-Бу (=третинний бутил)
CDI	карбоніл діїмідазол
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезію
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодіїмід
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	діізопропіл-етиламін, основа Хуніга, етил-діізопропіламін
DMA	диметилацетамід
ДМФА	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EDC	N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етил-карбодіїмід
Et	етил (такий як у OEt: етокси)
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Прикл.	приклад(и)
год.	година(и)
HBTU	гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
HCl	хлороводнева кислота

HOBT	1-гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
H ₂ SO ₄	сірчана кислота
iPr	ізопропіл
K ₂ CO ₃	карбонат калію
PX-МС	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
LPA	лізофосфатидна кислота
LPAR ₁	лізофосфатидний рецептор 1
Me	метил (такий як у ОМе: метокси)
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магнію
NaN	гідрид натрію
NaOtBu	трет-бутоксид натрію
POCl ₃	фосфорилхлорид
Pd(OH) ₂ /C	гідроксид паладію на деревному вугіллі
преп.	препаративна
КТ	кімнатна температура
насич.	насичений
TBME	трет-бутилметиловий ефір
TBTU	тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,2,3,3-тетраметилуронію
TEA	триетиламін
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ТЗР	пропілфосфоновий ангідрид
t _R	час утримання

Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука 1.A: 6-хлор-4-метоксипіридин-3-амін

- 5 Суміш 2-хлор-4-метокси-5-нітропіридину (440 мг, 2,33 ммоль), хлориду амонію (624 мг, 11,7 ммоль) та залізного порошку (526 мг, 11,7 ммоль) у EtOH (12 мл) та воді (1,2 мл) нагрівають при 80 °С впродовж 2 днів. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через скляний фільтр Ватмана та випарюють. Залишок розподіляють частинами між EtOAc та водн. насич. розчином NaHCO₃. Фази розділяють. Водну фазу екстрагують EtOAc та об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють з одержанням зазначеної у заголовку сполуки 1.A у вигляді коричневої твердої речовини (253 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7,61 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H).

Проміжна сполука 1.B: 6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-амін

- 15 До розчину 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітропіридину (1 г, 4,62 ммоль) у EtOAc (40 мл) додають платину 1 % та ванадій 2 %, на активованому вугіллі (50-70 % змочений порошок) (75 мг) та платину 3 % на активованому вугіллі (25 мг). Реакційну суміш гідрують при КТ впродовж 5 днів, потім фільтрують через целітову подушку, сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють з одержанням зазначеної у заголовку сполуки 1.B у вигляді жовтого масла (0,87 г, кількісний вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7,61 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,74 (hept, J = 6,0 Гц, 1 H), 1,29 (d, J = 6,0 Гц, 6 H).

Проміжна сполука 1.C: (S)-6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)-піридин-3-амін

- 25 Стадія 1. До розчину (S)-(+)-1-метокси-2-пропанолу (162 мкл, 1,63 ммоль) у ТГФ (5 мл) додають NaN (60 мас. %, 93 мг, 2,33 моль). Через 10 хвил., розчин 2,4-дихлор-нітропіридину (300 мг, 1,55 ммоль) додають до суспензії та суміш перемішують при КТ впродовж 3 год. Леткі речовини випарюють та залишок вносять у EtOAc (50 мл), промивають NaHCO₃ (25 мл), потім сольовим розчином (25 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють. Сиру сполуку очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням (S)-2-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)-5-нітропіридину у вигляді коричневої твердої речовини (198 мг, вихід 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 8,86 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 5,14 (td, J₁ = 3,6 Гц, J₂ = 6,3 Гц, 1 H), 3,58-3,47 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 1,28 (d, J = 6,3 Гц, 3 H).

Стадія 2. (S)-2-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)-5-нітропіридин (198 мг, 0,80

ммоль) відновлюють за аналогією з проміжною сполукою I-1.A з одержанням (S)-6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-аміну I-1.C у вигляді блідо-коричневого масла (160 мг, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,94 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,71-4,62 (m, 1 H), 3,62 (dd, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 10,5$ Гц, 1 H), 3,56 (dd, $J_1 = 3,8$ Гц, $J_2 = 10,5$ Гц, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Гц, 3 H).

Проміжна сполука 1.D: 6-хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-амін

6-Хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-амін I-1.D отримують за аналогією з проміжною сполукою I-1.C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,24-4,19 (m, 2 H), 3,83-3,77 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H).

Проміжна сполука 1.E: 6-хлор-4-циклопропоксипіридин-3-амін

6-Хлор-4-циклопропоксипіридин-3-амін I-1.E отримують за аналогією з проміжною сполукою I-1.C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 3,85-3,65 (m, 3 H), 0,90-0,75 (m, 4H).

Проміжна сполука 1.F: 4-метокси-6-метилпіридин-3-амін

До розчину 6-хлор-4-метокси-6-метил-3-нітропіридину (190 мг, 0,92 ммоль) у MeOH/TGF 1:1 (20 мл) додають 10 % паладій на вугіллі -50 % вологості (30 мг). Реакційну суміш гідрують при КТ впродовж 1 год., дегазують аргonom, потім фільтрують через целітову подушку, сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють. Сиру речовину кристалізують у MeCN з одержанням зазначеної у заголовку сполуки I-1.F у вигляді брудно-білої твердої речовини (121 мг, вихід 95 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,76 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 5,82 (s, 2 H), 4,03 (s, 3H).

Проміжна сполука 2: 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонова кислота

Стадія 1. До розчину комерційно доступного 1-бром-2-фторбензолу (5 г, 28,6 ммоль) у TGF (60 мл) додають 1-бензгідрилазетидин-3-карбонітрил (10,6 г, 42,9 ммоль) та KNMDS 95 % (10,3 мл, 42,9 ммоль). Реакційну суміш залишають перемішуватися при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш потім концентрують до одержання масла у вакуумі, розбавляють EtOAc (100 мл) та промивають водою (2 x 50 мл). Органічну фазу сушать над MgSO_4 та концентрують у вакуумі. Сиру речовину очищують за допомогою преп. VERX (умови преп- VERX -1) з одержанням 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонітрилу у вигляді бежевої твердої речовини (7,64 г, вихід 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,70 (d, $J = 7,9$ Гц, 1 H), 7,47-7,42 (m, 6 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,25-7,21 (m, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 3,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 2 H), 3,49-3,42 (m, 2 H).

Стадія 2. До розчину 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонітрилу (7,2 г, 17,9 ммоль) у етанолі (80 мл) додають NaOH 25 % (40 мл). Реакційну суміш перемішують при 80 °C впродовж 3-4 днів (реакція контролюється PXMC) та потім охолоджують до 0 °C та підкислюють за допомогою водн. 2M HCl . Суміш екстрагують EtOAc (2 x 200 мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють. Сиру речовину очищують за допомогою колонкової хроматографії (елюент: DXM/MeOH 9:1) з одержанням 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонової кислоти I-2 у вигляді жовтої піни (6,37 г, вихід 84 %). PXMC -2: $t_R = 0,83$ хвил., $[M+1]^+ 423,99$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,54 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 7,43-7,41 (m, 4 H), 7,37 (d, $J = 4,2$ Гц, 2 H), 7,29 (t, $J = 7,3$ Гц, 4 H), 7,21-7,17 (m, 3 H), 4,47 (s, 1 H), 3,88 (d, $J = 7,8$ Гц, 2 H), 3,36 (d, $J = 7,7$ Гц, 2 H).

Проміжна сполука 3: 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонілхлорид

1-Бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонову кислоту I-3 (538 мг, 1,38 ммоль) розчиняють у DXM (10 мл). Додають три краплі DMFA з наступним додаванням тіонілхлориду (0,5 мл, 6,9 ммоль) та реакційну суміш перемішують при 50 °C впродовж 1 год. (контролюється PXMC). Реакційну суміш потім випарюють з одержанням сирого 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонілхлориду I-3 у вигляді воску (620 мг), який використовуюється як такий.

Проміжна сполука 4: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-ізопропілфеніл)-піперидин-4-карбонова кислота

Стадія 1. Суміш комерційно доступного 2-бромфенілацетонітрилу (10 г, 51 ммоль) та гідросульфату тетрабутиламонію (1,77 г, 5,1 ммоль) у 60 мл TGF та 90 мл 50 % водного розчину NaOH нагрівають із зворотним холодильником впродовж 10 хвил. Після цього додають гідрохлорид N -бензил- N,N -біс(2-хлоретил)аміну (15 г, 56,1 ммоль) при КТ та суміш нагрівають із зворотним холодильником впродовж ночі. Після охолодження до КТ суміш розбавляють водою (120 мл) та екстрагують EtOAc (2 x 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином (100 мл), сушать MgSO_4 , та концентрують у вакуумі. Сиру сполуку кристалізують у ацетонітрилі з одержанням 1-бензил-4-(2-бромфеніл)піперидин-4-карбонітрилу (12,6 г, вихід 69 %) у вигляді білої

кристалічної твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,75 (dd, $J_1 = 1,3$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 1 H), 7,55 (dd, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,1$ Гц, 1 H), 7,48 (td, $J_1 = 1,3$ Гц, $J_2 = 7,4$ Гц, 1 H), 7,35-7,32 (m, 5 H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,01-2,98 (m, 1 H), 2,98-2,95 (m, 1 H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2 H), 2,00 (td, $J_1 = 3,4$ Гц, $J_2 = 12,8$ Гц, 2 H).

5 Стадія 2. Суміш 1-бензил-4-(2-бромфеніл)піперидин-4-карбонітрилу (29,4 г, 82,9 ммоль), оцтової кислоти (75 мл) та концентрованої сірчаної кислоти (75 мл) у воді (75 мл) перемішують при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 4 днів (реакція контролюється РХМС). Реакційну суміш потім розбавляють водою (50 мл) та 25 % водним розчином HCl (50 мл) та перемішують впродовж 15 хвил. Додають ТВМЕ (100
10 мл). Суміш перемішують впродовж ще 15 хвил. та зберігають при 4 °C впродовж ночі. Білий осад фільтрують, ополіскують ТВМЕ та сушать у вакуумі з одержанням 1-бензил-4-(2-бромфеніл)піперидин-4-карбонової кислоти (22,1 г, вихід 71 %) у вигляді білого порошку. РХМС-2: $t_R = 0,72$ хвил., $[\text{M}+1]^+$ 374,17 та 376,18.

Стадія 3. 1-Бензил-4-(2-бромфеніл)піперидин-4-карбонову кислоту (10 г, 26,7 ммоль)
15 та складний пінаколовий ефір ізопропілборонової кислоти (15,1 мл, 80,2 ммоль) розчиняють у діоксані (120 мл) та воді (60 мл). Потім додають трикалійфосфат (29,9 г, 134 ммоль) з наступним додаванням ацетату паладію (300 мг, 1,34 ммоль) та ди(1-адамантил)-н-бутилфосфіну (969 мг, 2,67 ммоль). Дегазовану реакційну суміш нагрівають при 100 °C впродовж ночі (реакція контролюється РХМС). Реакційну суміш
20 розбавляють EtOAc (200 мл) та екстрагують 2н. HCl (20 мл). Кислу водну фазу екстрагують EtOAc (3 x 150 мл). Усі органічні фази об'єднують (650 мл), промивають сольовим розчином (20 мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють з одержанням сирової сполуки, яку очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням 1-бензил-4-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)піперидин-4-карбонової кислоти у
25 вигляді бежевої твердої речовини (8,4 г, вихід 93 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,70 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 7,9$ Гц, 1 H), 7,33-7,18 (m, 7 H), 7,01 (dd, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,3$ Гц, 1 H), 5,10 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 2,43-2,38 (m, 4 H), 2,34-2,31 (m, 2 H), 2,13-2,11 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

Стадія 4. Дегазовану суміш 1-бензил-4-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)піперидин-4-карбонітрилу (8,4 г, 24,8 ммоль) та Pd/C 10 %-50 % води (2 г) у MeOH/ТГФ 1:1 (200 мл) гідрують при КТ впродовж 4 днів (реакція контролюється РХ-МС). Суміш дегазують аргонном, фільтрують на целітовій подушці, ополіскують ТГФ, сушать над MgSO_4 та випарюють з одержанням 4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбонітрилу (5,6 г, вихід 92 %) у вигляді білого твердого тіла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,06 (s br, 1 H), 7,38 (dd, $J_1 = 1,4$ Гц, $J_2 = 7,8$ Гц, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 3,44 (s br, 1 H), 3,27-3,12 (m, 5 H), 2,38 (m, 2 H), 2,20-2,12 (m, 2 H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H).
35

Стадія 5. Суміш 4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбонової кислоти (5,65 г, 23,2 ммоль), DIPEA (13,6 мл, 79,7 ммоль) та Boc_2O (4,8 г, 21,9 ммоль) перемішують при КТ впродовж 24 год. Потім додають воду з наступним додаванням 1н. HCl , щоб довести значення pH до 1. Реакційну суміш екстрагують чотири рази ДХМ (4 x 200 мл). Об'єднані екстракти сушать над MgSO_4 , сушать, фільтрують та випарюють з одержанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбонітрилу I-4 (9 г, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,73 (s, 1 H), 7,36-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,18-7,14 (m, 1 H), 3,75-3,65 (m, 2 H), 3,32-3,25 (m, 3 H), 2,28-2,20 (m, 2 H), 1,89-1,77 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H).
45

У якості альтернативи, сполуку I-4 можна отримати з комерційно доступної 4-(2-бромфеніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонітрилу.

Стадія 1. 1-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)піперидин-4-карбонову кислоту отримують з комерційно доступної 4-(2-бромфеніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонітрилу I-4 (9 г, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,44 (dd, $J_1 = 1,5$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 7,05 (dd, $J_1 = 1,8$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, 1 H), 5,14 (t, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 4,75 (d, $J = 1,0$ Гц, 1 H), 3,54-3,48 (m, 2 H), 3,32-3,15 (m, 2 H), 2,27-2,23 (m, 2 H), 2,06-2,00 (m, 5 H).
50

Стадія 2. Дегазована суміш 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)піперидин-4-карбонітрилу (986 мг, 2,85 ммоль) та Pd/C 10 %-50 % води (100 мг) у MeOH/ТГФ 1:1 (60 мл) гідрують при КТ впродовж 1 год. (реакція контролюється РХ-МС). Суміш дегазують аргонном, фільтрують на целітовій подушці, ополіскують ТГФ, сушать над MgSO_4 та випарюють з одержанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбонітрилу I-4 у вигляді білої піни (923 мг, вихід
60

93%).

Проміжна сполука 5: 1-бензил-3-(2-бромфеніл)піролідін-3-карбонова кислота

Стадія 1. Параформальдегід (2,17 мл, 14,8 ммоль) та K_2CO_3 (1,37 г, 9,9 ммоль) додають до розчину комерційно доступного 2-бромфенілацетонітрилу (1,32 мл, 9,9 ммоль) у ДМФА (60 мл). Реакційну суміш перемішують при 80 °C впродовж 1 ночі. Після охолодження до КТ, додають воду (100 мл) та водний шар екстрагують EtOAc (150 мл, 50 мл), об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють. Сиру сполуку очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням 2-(2-бромфеніл)акрилонітрилу (561 мг, вихід 27 %) у вигляді помаранчевого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$ D6) δ : 7,77-7,74 (m, 1 H), 7,53-7,48 (m, 2 H), 7,42 (ddd, $J_1 = 2,9$ Гц, $J_2 = 6,3$ Гц, $J_3 = 8,0$ Гц, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H).

Стадія 2. 2-(2-Бромфеніл)акрилонітрил (461 мг, 2,22 ммоль) та N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламін (1,18 мл, 4,43 ммоль) розчиняють у ДХМ (10 мл). До цього розчину додають ТФУ (208 мкл, 2,66 ммоль) при охолодженні льодом. Після повернення до КТ, реакційну суміш перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш потім виливають у воду (25 мл) та екстрагують ДХМ (2 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають $NaHCO_3$, потім сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють. Сиру сполуку очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням 1-бензил-3-(2-бромфеніл)піролідін-3-карбонітрилу (495 мг, вихід 65 %) у вигляді жовтого масла. РХМС-2: $t_R = 0,74$ хвил., $[M+1]^+$ 341,22 та 343,20.

Стадія 3. 1-Бензил-3-(2-бромфеніл)піролідін-3-карбонітрил (495 мг, 1,45 ммоль) піддається гідролізу в умовах, описаних для сполуки I-4 з одержанням 1-бензил-3-(2-бромфеніл)піролідін-3-карбонової кислоти I-5 у вигляді бежевої твердої речовини (293 мг, вихід 56 %). РХМС-2: $t_R = 0,64$ хвил., $[M+1]^+$ 360,16 та 362,16.

Проміжна сполука 6: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбонова кислота

Стадія 1. До розчину I-2 (5,0 г, 11,8 ммоль) у MeOH (30 мл) додають концентровану сірчану кислоту (10 мл). Реакційну суміш перемішують при 75 °C впродовж 24 год. та потім випарюють. Залишок розчиняють у EtOAc (100 мл) та промивають насич. розчином $NaHCO_3$. Фази розділяють та органічну фазу промивають сольовим розчином (50 мл), сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють. Сиру сполуку очищують за допомогою хроматографії (хроматографія на системі Combiflash Hept /EtOAc 9:1) з одержанням метил 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбоксилату у вигляді жовтого масла (4,12 г, вихід 80 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,54 (dd, $J_1 = 1,1$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1 H), 7,49-7,41 (m, 4 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,32-7,26 (m, 5 H), 7,24-7,19 (m, 2 H), 7,17 (td, $J_1 = 1,9$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 (d, $J = 8,2$ Гц, 2 H).

Стадія 2. До розчину метил 1-бензгідрил-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбоксилату (4,12 г, 9,44 ммоль) у діоксані (50 мл) додають складний пінаколовий ефір ізопропенілборонової кислоти (2,5 г, 14,2 ммоль) з наступним додаванням K_2CO_3 (6,5 г) та води (25 мл). Потім додають $Pd(PPh_3)_4$ (327 мг, 0,28 ммоль) та реакційну суміш перемішують при 80 °C впродовж 15 год. Воду додають при КТ та реакційну суміш екстрагують EtOAc. Органічний екстракт сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії (Combiflash, Hept /EtOAc 9:1) з одержанням метил 1-бензгідрил-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)азетидин-3-карбоксилату у вигляді жовтого масла (3,64 г, вихід 97 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$ D6) δ : 7,40-7,38 (m, 4 H), 7,30-7,23 (m, 7 H), 7,21-7,17 (m, 2 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 3,82 (d, $J = 7,7$ Гц, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,21 (d, $J = 7,7$ Гц, 2 H), 1,92 (s, 3 H).

Стадія 3. До розчину метил 1-бензгідрил-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)азетидин-3-карбоксилату (3,64 г, 9,16 ммоль) у MeOH/ТГФ 1:1 (20 мл) додають водн. 2M LiOH (10 мл). Реакційну суміш перемішують при 50 °C впродовж 2 днів, потім охолоджують до 5 °C та підкисляють до значення pH 4 за допомогою 2M HCl. Реакційну суміш екстрагують EtOAc. Органічний екстракт сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють з одержанням 1-бензгідрил-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)азетидин-3-карбонової кислоти у вигляді бежевої твердої речовини (3,35 г, вихід 95 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$ D6) δ : 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 4 H), 7,28 (t, $J = 7,4$ Гц, 4 H), 7,23-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,82 (d, $J = 7,6$ Гц, 2 H), 3,14 (d, $J = 7,5$ Гц, 2 H), 1,95 (s, 3 H).

Стадія 4. Суміш 1-бензгідрил-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)феніл)азетидин-3-карбонової кислоти (3,35 г, 8,74 ммоль), 25 % HCl розчину (18 мл) та $Pd(OH)_2/C$ 20 % (1,6 г) у MeOH

(100 мл) дегазують та потім гідрують при 1 бар впродовж 18 год. (реакція контролюється РХМС). Реакційну суміш потім дегазують аргоном та фільтрують на целітовій подушці, яку ополіскують MeOH. Леткі речовини випарюють та залишок кристалізують у MeCN з одержанням гідрохлориду 3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбонової кислоти у вигляді твердої білої речовини (1,17 г, вихід 61 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ : 13,55 (s br, 1 H), 9,40 (s br, 1 H), 9,15 (s br, 1 H), 7,39 (d, $J = 6,9$ Гц, 1 H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,24 (t, $J = 7,0$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 4,57-4,54 (m, 2 H), 4,39-4,35 (m, 2 H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H).

Стадія 5. До суспензії гідрохлориду 3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбонової кислоти (1,17 г, 4,57 ммоль) у ДХМ (25 мл) додають DIPEA (5,9 мл, 34,4 ммоль) з наступним додаванням Woc_2O (1,1 г, 5,02 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температури впродовж 24 год. Додають 1н. HCl при 5 °C для встановлення значення pH 1, та реакційну суміш екстрагують ДХМ (4 рази). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють. Залишок очищують за допомогою хроматографії (CombiFlash Nept/EtOAc 1.5:1) з одержанням 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбонової кислоти I-6 у вигляді твердої білої речовини (0,85 г, вихід 58 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,36-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,0$ Гц, 1 H), 4,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 2 H), 4,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 2 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H).

Проміжна сполука 7: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(2-фтор-6-ізопропіл-феніл)азетидин-3-карбонова кислота

Проміжну сполуку I-7 отримують з 1-бром-2,3-дифтор-бензолу у відповідності з методом, описаним для проміжної сполуки I-6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,24 (dd, $J_1 = 13,8$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 1 H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 6,86 (dd, $J_1 = 11,3$ Гц, $J_2 = 8,3$ Гц, 1 H), 4,58 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H), 4,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H), 2,64-2,54 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H).

Проміжна сполука 8: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(5-фтор-2-ізопропіл-феніл)азетидин-3-карбонова кислота

Проміжну сполуку I-8 отримують з 1-бром-2,4-дифтор-бензолу у відповідності з методом, описаним для проміжної сполуки I-6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,30 (s br, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,02 (td, $J_1 = 2,5$ Гц, $J_2 = 8,3$ Гц, 1 H), 6,87 (dd, $J_1 = 2,6$ Гц, $J_2 = 10,1$ Гц, 1 H), 4,62 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H), 4,31 (d, $J = 8,6$ Гц, 2 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H).

Проміжна сполука 9: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(2-циклопентил-феніл)азетидин-3-карбонова кислота

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-(2-циклопентилфеніл)азетидин-3-карбонову кислоту I-9 отримують за аналогією з I-6, виходячи з 1-бензгідріл-3-(2-бромфеніл)азетидин-3-карбонітрилу та циклопентен-1-ілборонової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ : 13,15-12,90 (s br, 1 H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 4,42 (d, $J = 7,9$ Гц, 2 H), 4,21 (d, $J = 7,9$ Гц, 2 H), 2,63-2,53 (m, 1 H), 1,98-1,89 (m, 2 H), 1,83-1,74 (m, 2 H), 1,65-1,59 (m, 2 H), 1,52-1,45 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

Проміжна сполука 10: 3-(3-бромпіридин-2-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонова кислота

3-(3-Бромпіридин-2-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту I-10 отримують за аналогією з методикою, описаною для I-6, виходячи з 1-Вос-3-ціаноазетидину та 3-бром-2-фторпіридину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ : 8,45 (dd, $J_1 = 1,4$ Гц, $J_2 = 4,7$ Гц, 1 H), 7,91 (dd, $J_1 = 1,4$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 1 H), 7,14 (dd, $J_1 = 4,7$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 1 H), 4,31-4,16 (m, 4 H), 1,37 (s, 9 H).

Проміжна сполука 11: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(6-фтор-3-ізопропіл-піридин-2-іл)азетидин-3-карбонова кислота

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-(6-фтор-3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-3-карбонову кислоту I-11 отримують за аналогією з I-6, виходячи з етил 1-Вос-азетидин-3-карбоксилату та 3-бром-2,6-дифторпіридину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ : 8,02 (t, $J = 8,3$ Гц, 1 H), 7,15 (dd, $J_1 = 2,5$ Гц, $J_2 = 8,8$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (m, 4 H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H).

Проміжна сполука 12: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(3-хлорпіридин-4-іл)азетидин-3-карбонова кислота

1-(Трет-бутоксикарбоніл)-3-(3-хлорпіридин-4-іл)азетидин-3-карбонову кислоту I-12 отримують за аналогією з методикою, описаною для I-6, виходячи з 1-Вос-3-ціаноазетидину та 3-хлор-4-ціанопіридину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ : 8,42 (s, 1 H),

8,38 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,33 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 4,44-4,19 (m, 4 H), 1,37 (s, 9 H).

Проміжна сполука 13: 1-бензил-4-(2-бромпіридин-3-іл)піперидин-4-карбонова кислота
1-Бензил-4-(2-бромпіридин-3-іл)піперидин-4-карбонову кислоту I-13 отримують у відповідності з методикою, описаною для проміжної сполуки I-4. РХМС-2: t_R = 0,55 хвил., $[M+1]^+$ 374,99 та 377,06.

Проміжна сполука 14: 1-бензил-4-(4-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-карбонова кислота
1-Бензил-4-(4-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-карбонову кислоту I-14 отримують у відповідності з методикою, описаною для проміжної сполуки I-4. РХМС-2: t_R = 0,49 хвил., $[M+1]^+$ 331,11.

Проміжна сполука 15: 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(3-хлорпіразин-2-іл)азетидин-3-карбонова кислота

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-(3-хлорпіразин-2-іл)азетидин-3-карбонову кислоту I-15 отримують за аналогією з методикою, описаною для I-6, виходячи з 1-Вос-3-ціанозетидину та 2,3-дихлорпіразину. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО D6) δ : 8,70 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 8,52 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 4,49 (d, J = 8,6 Гц, 2 H), 4,41-4,25 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Проміжна сполука 16: 4-(5-бромпіримідин-4-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонова кислота

4-(5-Бромпіримідин-4-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонову кислоту I-16 можна отримати за аналогією з методикою, описаною у WO2009051715, виходячи з трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамату та 2-(5-хлорпіримідин-4-іл)ацетонітрилу.

Проміжна сполука 17: 4-(4-бромпіримідин-5-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонова кислота

4-(4-Бромпіримідин-5-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонову кислоту I-17 можна отримати за аналогією з методикою, описаною у WO2009051715, виходячи з трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамату та 2-(4-бромпіримідин-5-іл)ацетонітрилу. 2-(4-Бромпіримідин-5-іл)ацетонітрил може бути синтезований нуклеофільним заміщенням ціаніду натрію на 4-бром-5-(бромметил)піримідину.

Приклади

Приклад 1: N-(6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід

Стадія 1. До розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбонової кислоти I-6 (110 мг, 0,34 ммоль) та ДМФА (0,3 мл) у піридині (3 мл) краплями додають $POCl_3$ (47 мкл, 0,52 ммоль) впродовж 35 хвил. (повне перетворення у його ацилхлорид контролюється РХМС з гасінням MeOH). Далі, розчин 6-фтор-4-метоксипіридин-3-аміну (50,5 мг, 0,34 ммоль) у піридині (1 мл) додають до реакційної суміші. Через декілька годин, суміш гасять водою, а потім $NaHCO_3$. Водний розчин потім екстрагують EtOAc двічі. Об'єднані органічні екстракти сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилату (77 мг, вихід 50%) у вигляді блідо-жовтого масла. РХМС-1: t_R = 1,28 хвил., $[M+1]^+$ 444,20.

Стадія 2. До розчину трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилату (76 мг, 0,17 ммоль) у діоксані (2 мл) додають HCl 4н. у діоксані (0,5 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Леткі речовини випарюють з одержанням гідрохлориду зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 1 у вигляді твердої білої речовини (70 мг, кількісний вихід). РХМС-1: t_R = 0,58 хвил., $[M+1]^+$ 344,28. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО D6) δ : 8,58 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,49-7,40 (m, 3 H), 7,34 (t, J = 7,3 Гц, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,66 (d, J = 10,4 Гц, 2 H), 4,40 (d, J = 10,4 Гц, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,50-2,40 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,5 Гц, 6 H).

Приклади 2 - 17 отримують за аналогією з методикою, описаною для Прикл. 1 з використанням комерційно доступного або синтезованого піридин-3-аміну та проміжної сполуки I-4, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10 або I-11. У випадку, коли використовують сполуку I-10, здійснюють послідовність: реакція Сузукі/гідрування (PtO_2/H_2) для введення iPr ланки після амідного сполучення.

Таблиця 1

Приклади 2 - 17

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 2	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метоксипіридин-3-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 326,21 t _R 0,35
Прикл. 3	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 360,24 t _R 0,62
Прикл. 4	N-(6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 404,22 та 406,22 t _R 0,64
Прикл. 5	N-(6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 374,27 t _R 0,69
Прикл. 6	N-(6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 388,32 t _R 0,73
Прикл. 7	N-(6-хлор-4-циклопропоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 386,30 t _R 0,71
Прикл. 8	N-(6-хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 404,31 t _R 0,64
Прикл. 9	(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 418,32 t _R 0,69
Прикл. 10	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбоксамід	[M+1] ⁺ 388,28 t _R 0,66
Прикл. 11	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-метилпіридин-3-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 340,29 t _R 0,35
Прикл. 12	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-(трифторметил)-піридин-3-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 394,30 t _R 0,69
Прикл. 13	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-фтор-6-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 378,22 t _R 0,62
Прикл. 14	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(5-фтор-2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 378,22 t _R 0,62
Прикл. 15	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 361,25 t _R 0,55
Прикл. 16	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(6-фтор-3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 379,23 t _R 0,57
Прикл. 17	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-циклопентилфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 386,28 t _R 0,71

Приклад 18-1: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-ізопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

5 До розчину Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) та 2-йодпропану (15,6 мкл, 0,15 ммоль) у сухому MeOH (2 мл), додають Cs₂CO₃ (90 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. Суміш потім випарюють та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 18-1 у вигляді білого порошку (17 мг, вихід 30 %). РХМС-1: t_R = 0,68 хвил., [M+1]⁺ 402,30.

10 Приклади 18-2 - 18-7 синтезують шляхом нуклеофільного заміщення, використовуючи методологію, описану, наприклад, для Прикл. 18-1, виходячи з Прикл. 3 та різних галогеналканів. Функціональні групи, такі як кислота, амін або спирт, можуть бути захищені відповідною захисною групою. Наприклад, складні бензилові ефіри омилують за допомогою 2н. LiOH після стадії N-алкілювання.

15

Таблица 2

Приклад 18-2 - 18-7:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 18-2	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-ізобутил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 416,33 t _R 0,74
Прикл. 18-3	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідроксиетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 404,29 t _R 0,62
Прикл. 18-4	1-(2-(1Н-тетразол-5-іл)етил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 456,32 t _R 0,67
Прикл. 18-5	1-(3-(1Н-тетразол-5-іл)пропіл)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 470,33 t _R 0,65
Прикл. 18-6	2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)оцтова кислота	[M+1] ⁺ 418,30 t _R 0,74
Прикл. 18-7	1-(2-аміноетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 403,02 t _R 0,88

Приклад 18-8: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-циклобутил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

5 Розчин Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) та циклобутанону (29,5 мг, 0,42 ммоль) у сухому МеОН (2 мл) перемішують у інертній атмосфері впродовж 2 год. Потім додають ціаноборогідрид (43 мг, 0,70 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 50 °С впродовж 2 год. (реакція контролюється РХМС) та потім гасять водою (2 мл). Суміш розбавляють МеСН (2 мл) та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням
10 зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 18-8 у вигляді твердої білої речовини (14 мг, вихід 24 %). РХМС-1: t_R = 0,70 хвил., [M+1]⁺ 414,32.

Приклади 18-9 - 18-27 синтезують з Прикл. 3, Прикл. 4, Прикл. 5, Прикл. 6 або Прикл. 10 за допомогою відновного амінування, як описано для Прикл. 18-8. Функціональні групи, такі як кислота або спирт, можуть бути захищені відповідною захисною групою.
15 Наприклад, складні ефіри омилюються за допомогою 2н. LiОН після стадії відновного амінування.

Таблица 3

Приклади 18-9 - 18-27:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 18-9	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 416,29 t _R 0,70
Прикл. 18-10	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((1-фтор-циклопропіл)метил)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 432,32 t _R 0,73
Прикл. 18-11	(R)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 474,34 t _R 0,75
Прикл. 18-12	(R)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 434,32 t _R 0,61
Прикл. 18-13	1-((1Н-піразол-3-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 440,32 t _R 0,65
Прикл. 18-14	1-((1Н-піразол-4-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 440,31 t _R 0,64

Приклади 18-9 - 18-27:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 18-15	1-((1Н-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 441,31 t _R 0,63
Прикл. 18-16	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] ⁺ 488,31 t _R 0,77
Прикл. 18-17	4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-бутанова кислота	[M+1] ⁺ 474,34 t _R 0,71
Прикл. 18-18	метил 4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] ⁺ 502,37 t _R 0,83
Прикл. 18-19	4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-бутанова кислота	[M+1] ⁺ 488,34 t _R 0,77
Прикл. 18-20	4-(3-((6-хлор-4-ізопропоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилбутанова кислота	[M+1] ⁺ 502,34 t _R 0,82
Прикл. 18-21	метил 4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] ⁺ 516,38 t _R 0,79
Прикл. 18-22	4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл)-2,2-диметилбутанова кислота	[M+1] ⁺ 502,36 t _R 0,74
Прикл. 18-23	4-(3-((6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-бутанова кислота	[M+1] ⁺ 518,28 та 520,28 t _R 0,73
Прикл. 18-24	етил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] ⁺ 516,36 t _R 0,85
Прикл. 18-25	5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентанова кислота	[M+1] ⁺ 488,36 t _R 0,73
Прикл. 18-26	етил 5-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] ⁺ 530,42 t _R 0,89
Прикл. 18-27	5-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметилпентанова кислота	[M+1] ⁺ 502,36 t _R 0,79

Прикл. 18-28: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(сульфаміно)етил)азетидин-3-карбоксамід

До розчину 1-(2-аміноетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксаміду Прикл. 18-7 (25 мг, 0,05 ммоль) у діоксані (1 мл) додають ТЕА (22 мкл, 0,16 ммоль) з наступним додаванням сульфаміду (10 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °С впродовж двох днів. Леткі речовини випарюють та залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 18-28 у вигляді блідо-жовтого масла (10 мг, вихід 39 %). РХМС-1: t_R = 0,63 хвил., [M+1]⁺ 482,30.

Приклад 19-1: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-гідрокси-пропаноїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

До розчину N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксаміду Прикл. 3 (30 мг, 0,08 ммоль) та 3-гідроксипропіонової кислоти (37,5 мг, 0,12 ммоль) у ДМФА (2 мл), додають EDC (21 мг, 0,11 ммоль), НОВt (17 мг, 0,11 ммоль) та

DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. перед тим, як її розбавляють насич. водн. розчином NaHCO₃ та екстрагують двічі EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 19-1 (7 мг, вихід 19 %) у вигляді білої твердої речовини; РХМС-1: t_R = 0,92 хвил., [M+1]⁺ 432,29. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1 H), 7,51-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,35 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,10-4,98 (m, 1 H), 7,73-4,63 (m, 1 H), 4,62-4,52 (m, 1 H), 4,49-4,37 (m, 1 H), 4,00--3,93 (m, 1 H), 3,91-3,84 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,55-2,43 (m, 1 H), 2,42-2,34 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6,6 Гц, 3 H), 1,12 (d, J = 6,6 Гц, 3 H).

Приклади 19-2 - 19-23 синтезують з Прикл. 1, Прикл. 3, Прикл. 4, Прикл. 5 або Прикл. 10 шляхом амідного сполучення з ацилхлоридом або карбоною кислотою у присутності EDC/HOBt, або ТЗР та органічної основи (DIPEA, піридин, наприклад), як показано для Прикл. 19-1. Функціональні групи, такі як кислота або спирт, можуть бути захищені відповідною захисною групою. Наприклад, складні ефіри омилюються за допомогою 2н. LiOH після стадії відновного амінування.

Таблиця 4

Приклади 19-2 - 19-23:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 19-2	1-ацетил-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 402,27 t _R 0,99
Прикл. 19-3	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-форміл-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 388,26 t _R 0,99
Прикл. 19-4	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(оксетан-3-карбоніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 444,30 t _R 0,98
Прикл. 19-5	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-карбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 471,28 t _R 1,04
Прикл. 19-6	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-гідрокси-1,2,4-оксадіазол-3-карбоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 472,26 t _R 1,09
Прикл. 19-7	1-(2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 469,28 t _R 1,03
Прикл. 19-8	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 483,32 t _R 0,99
Прикл. 19-9	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(4-(гідроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 499,30 t _R 0,91
Прикл. 19-10	1-(2-(2Н-тетразол-2-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 470,31 t _R 0,99
Прикл. 19-11	1-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 469,28 t _R 0,96
Прикл. 19-12	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(3-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 484,29 t _R 0,90
Прикл. 19-13	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(3-гідрокси-1Н-піразол-5-іл)ацетил)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 484,31 t _R 0,88
Прикл. 19-14	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(сульфамойлгліцил)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 496,29 t _R 0,93

Таблиця 4

Приклади 19-2 - 19-23:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 19-15	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((метилсульфоніл)гліцил)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 495,25 t _R 0,97
Прикл. 19-16	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(2-(метилсульфоніл)ацетил)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 480,26 t _R 0,98
Прикл. 19-17	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] ⁺ 502,33 t _R 1,17
Прикл. 19-18	4-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота	[M+1] ⁺ 488,34 t _R 1,07
Прикл. 19-19	4-(3-((6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота	[M+1] ⁺ 532,26 та 534,26 t _R 1,09
Прикл. 19-20	4-(4-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота	[M+1] ⁺ 498,33 t _R 1,12
Прикл. 19-21	метил 4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] ⁺ 516,36 t _R 1,25
Прикл. 19-22	4-(3-((6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота	[M+1] ⁺ 502,30 t _R 1,15
Прикл. 19-23	4-(3-((6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота	[M+1] ⁺ 472,40 t _R 1,01

Приклад 20-1: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(метилсульфоніл)азетидин-3-карбоксамід

Метансульфоніл-хлорид (22 мкл, 0,28 ммоль) додають до розчину Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) та DIPEA (96 мкл, 0,56 ммоль) у ДХМ (2 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. та потім розбавляють ДХМ (50 мл) та промивають насич. розчином NaHCO₃, а потім сольовим розчином. Органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 20-1 у вигляді білого порошку (41 мг, вихід 67 %) РХМС-1: t_R = 1,09 хвил., [M+1]⁺ 438,26.

Приклади 20-2 - 20-5 синтезують за аналогією з Прикл. 20-1 з Прикл. 3 та різних сульфонілхлоридів.

Таблиця 5

Приклади 20-2 - 20-5:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 20-2	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((2-метоксиетил)сульфоніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 482,26 t _R 1,13
Прикл. 20-3	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((2-гідроксиетил)сульфоніл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 468,23 t _R 1,01
Прикл. 20-4	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-((2-(диметиламіно)етил)сульфоніл)-3-(2-	[M+1] ⁺ 495,30 t _R 0,72

Таблиця 5

Приклади 20-2 - 20-5:

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
	ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	
Прикл. 20-5	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(оксетан-3-ілсульфоніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 480,27 t _R 1,10

Приклад 21-1: N-(6-фтор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід

5 До розчину Прикл. 1 (35 мг, 0,09 ммоль) та TEA (39 мкл, 0,28 ммоль) у діоксані (1 мл) додають сульфамід (18 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °C впродовж 18 год. та потім випарюють. Сиру сполуку очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 21-1 у вигляді твердої білої речовини (15 мг, вихід 39 %). РХМС-1: t_R = 0,94 хвил., [M+1]⁺ 423,29. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D6) δ: 8,69 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,42-7,32 (m, 3 H), 7,29-7,24 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 4,41 (d, J = 7,6 Гц, 2 H), 4,14 (d, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,75-2,64 (m, 1 H), 1,11 (d, J = 6,6 Гц, 6 H).

10 Приклади 21-2 - 21-19 синтезують у відповідності з методологією, описаною для Прикл. 21-1 виходячи з Прикл. 2 - Прикл. 17.

Таблиця 6

Приклади 21-2 - 21-19

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 21-2	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 439,29 t _R 1,00
Прикл. 21-3	N-(6-хлор-4-етоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 453,26 t _R 1,08
Прикл. 21-4	N-(6-хлор-4-ізопропоксиіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 467,28 t _R 1,13
Прикл. 21-5	N-(6-хлор-4-циклопропоксиіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 465,27 t _R 1,10
Прикл. 21-6	N-(6-хлор-4-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 483,29 t _R 1,01
Прикл. 21-7	(S)-N-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)-піридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 497,31 t _R 1,07
Прикл. 21-8	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-4-(2-ізопропіл-феніл)-1-сульфамоїлпіперидин-4-карбоксамід	[M+1] ⁺ 467,30 t _R 1,06
Прикл. 21-9	N-(6-бром-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 483,18 та 485,18 t _R 1,03
Прикл. 21-10	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-метил-піридин-3-іл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 419,31 t _R 0,57
Прикл. 21-11	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метокси-6-(триформетил)піридин-3-іл)-1-сульфамоїл-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 473,29 t _R 1,08
Прикл. 21-12	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(N-метилсульфамоїл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 453,26 t _R 1,08
Прикл. 21-13	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(N-циклопропілсульфамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 479,26 t _R 1,15
Прикл. 21-14	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-фтор-6-ізопропілфеніл)-1-сульфамоїлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 457,25 t _R 1,02

Приклади 21-2 - 21-19

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 21-15	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(5-фтор-2-ізопропілфеніл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 457,23 t _R 1,01
Прикл. 21-16	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(3-ізопропіл-піридин-2-іл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 440,25 t _R 0,91
Прикл. 21-17	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(6-фтор-3-ізопропілпіридин-2-іл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 458,22 t _R 0,95
Прикл. 21-18	3-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-метоксипіридин-3-іл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 405,28 t _R 0,57
Прикл. 21-19	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-циклопентилфеніл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 465,23 t _R 1,09

Приклад 21-20: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(N-(2-метоксиетил)сульфамойл)азетидин-3-карбоксамід

5 Стадія 1. До розчину хлорсульфоніл ізоціанату (42 мкл, 0,48 ммоль) у ДХМ (1 мл) охолоджують до 0 °С та додають розчин 2-брометанолу (34 мкл, 0,48 ммоль) у ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при 0 °С, потім додають розчин 2-метоксиетиламіну (0,48 ммоль, 0,42 ммоль) у ДХМ (1 мл) з наступним додаванням ТЕА (200 мкл, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 2 год., потім при 35 °С впродовж 14 год. Реакційну суміш випарюють з одержанням сирого N-(2-метоксиетил)-2-оксооксазолідин-3-сульфонаміду, який використовується як такий на наступній стадії.

10 Стадія 2. До розчину N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)азетидин-3-карбоксаміду Прикл. 3 (49 мг, 0,14 ммоль) та ТЕА (2 мл) у ДМФА (2,5 мл) додають N-(2-метоксиетил)-2-оксооксазолідин-3-сульфонамід (86 мг, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 95 °С впродовж 18 год. та потім випарюють. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням Прикл. 21-20 у вигляді жовтого масла (15 мг, вихід 22 % за 2 стадії). РХМС-1: t_R = 1,10 хвил., [M+1]⁺ 497,26. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,83 (s, 1 H), 7,47-7,41 (m, 3 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,52 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 4,34 (d, J = 7,9 Гц, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 5,5 Гц, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,27 (t, J = 5,5 Гц, 2 H), 2,57 (hept, J = 6,8 Гц, 1 H), 1,16 (d, J = 6,7 Гц, 6 H).

20 Приклад 21-21: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(N-(2-гідроксиетил)-сульфамойл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

Стадія 1. Розчин хлорсульфоніл ізоціанату (12 мкл, 0,14 ммоль) у ДХМ (2 мл) охолоджують до 0 °С та додають розчин 2-брометанолу (10 мкл, 0,14 ммоль) у ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при 0 °С, потім додають Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ (1 мл) з наступним додаванням ТЕА (78 мкл, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. та потім концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((2-оксооксазолідин-3-іл)сульфоніл)азетидин-3-карбоксаміду.

30 Стадія 2. N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-((2-оксооксазолідин-3-іл)сульфоніл)азетидин-3-карбоксамід розчиняють у MeOH (2 мл) та обробляють NaOH 1 M (1 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год., потім випарюють та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 21-21 у вигляді твердої речовини (43 мг, вихід 65 % за 2 стадії). РХМС-1: t_R = 0,99 хвил., [M+1]⁺ 483,27. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,38-7,33 (m, 2 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,90 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 4,62-4,52 (m, 2 H), 4,49-4,38 (m, 2 H), 3,84 (t, J = 4,9 Гц, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,40-3,35 (m, 2 H), 2,42 (hept, J = 6,7 Гц, 1 H), 1,13 (d, J = 6,7 Гц, 6 H).

40 Приклад 22-1: N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1,3-дикарбоксамід

Метод А

До розчину Прикл. 3 (40 мг, 0,11 ммоль) та DIPEA (56 мкл, 0,33 ммоль) у ТГФ (5 мл)

краплями додають (триметилсиліл)ізоціанат (26 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. (перегіб реакції відслідковують за допомогою РХМС) та потім концентрують. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 22-1 у вигляді твердої білої речовини (24 мг, вихід 55 %); РХМС-1: $t_R = 0,91$ хвил., $[M+1]^+ 403,30$.

Приклад 22-2: N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1-метилазетидин-1,3-дикарбоксамід

Метод В

До розчину Прикл. 3 (30 мг, 0,08 ммоль) та DIPEA (42 мкл, 0,25 ммоль) у ТГФ (2 мл) додають N-сукцинімідил-N-метилкарбамат (22 мг, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. (перебіг реакції відслідковують за допомогою РХМС) та потім концентрують. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 22-2 у вигляді твердої білої речовини (9 мг, вихід 28 %). РХМС-1: $t_R = 0,96$ хвил., $[M+1]^+ 417,33$.

Приклади 22-3 - 22-16 синтезують з використанням Методу А або В, описаного для Прикл. 22-1 та Прикл. 22-2 відповідно, виходячи з Прикл. 3, Прикл. 9 або Прикл. 15. Для Методу В, реагент N-сукцинімідил карбамат може бути замінений карбамоїлхлоридом, таким як диметилкарбамоїлхлорид. Функціональні групи, такі як кислота або спирт, можуть бути захищені відповідною захисною групою. Наприклад, складні ефіри омилуються за допомогою 2н. LiOH на другій стадії.

Таблиця 7

Приклади 22-3 - 22-16

Приклад	Назва	Метод	Аналітика РХМС-1
Прикл. 22-3	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-етил-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 431,30$ $t_R 1,02$
Прикл. 22-4	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-ізопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 445,33$ $t_R 1,08$
Прикл. 22-5	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 443,32$ $t_R 1,03$
Прикл. 22-6	(S)-N3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-іл)окси)піридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 501,32$ $t_R 1,10$
Прикл. 22-7	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-циклопропіл-3-(3-ізопропілпіридин-2-іл)азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 444,10$ $t_R 0,95$
Прикл. 22-8	2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-карбоксамідо)етил метакрилат	A	$[M+1]^+ 515,33$ $t_R 1,11$
Прикл. 22-9	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-N1-(2-гідроксиетил)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 477,31$ $t_R 0,90$
Прикл. 22-10	N3-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1-(2-метоксиетил)-азетидин-1,3-дикарбоксамід	A	$[M+1]^+ 461,31$ $t_R 0,99$
Прикл. 22-11	етил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-карбоніл)гліцинат	A	$[M+1]^+ 489,33$ $t_R 1,40$
Прикл. 22-12	3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоніл)гліцин	A	$[M+1]^+ 461,28$ $t_R 0,92$
Прикл. 22-13	етил 3-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-карбоксамідо)пропаноат	A	$[M+1]^+ 503,33$ $t_R 1,07$

Приклади 22-3 - 22-16

Приклад	Назва	Метод	Аналітика РХМС-1
Прикл. 22-14	3-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-1-карбоксамідо)пропанова кислота	A	[M+1] ⁺ 476,32 t _R 0,93
Прикл. 22-15	N ³ -(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-N1,N1-диметилазетидин-1,3-дикарбоксамід	B	[M+1] ⁺ 431,31 t _R 1,07
Прикл. 22-16	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(морфолін-4-карбоніл)-азетидин-3-карбоксамід	B	[M+1] ⁺ 473,33 t _R 1,05

Прикл. 23-1: Метил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилат

До розчину Прикл. 3 (30 мг, 0,08 ммоль) та DIPEA (42 мкл, 0,25 ммоль) у ДХМ (1 мл) додають метил-хлорформіат (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. та потім концентрують. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 23-1 у вигляді твердої білої речовини (33 мг, вихід 95 %). РХМС-1: t_R = 1,14 хвил., [M+1]⁺ 418,30. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,85-4,63 (m, 2 H), 4,56-4,32 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 2,42 (hept, J = 6,6 Гц, 1 H), 1,13 (d, J = 6,6 Гц, 6 H).

Прикл. 23-2: 2-Метоксиетил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилат

2-Метоксиетил 3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Прикл. 23-2 отримують з метоксиетил хлорформіату у відповідності з методологією, описаною для Прикл. 23-1. Біла тверда речовина. РХМС-1: t_R = 1,13 хвил., [M+1]⁺ 462,31.

Приклад 24-1: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(3-метилпіридин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід

До розчину Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) у діоксані (2 мл), додають 4-бром-3-метилпіридин (95 мг, 0,55 ммоль), NaOtBu (20 мг, 0,21 ммоль) та Pd каталізатор SK-C002-A (4,2 мг, 0,007 ммоль). Отриману суміш дегазують та перемішують при 100 °C впродовж 4 днів. Реакційну суміш фільтрують на шприцевому фільтрі та потім очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 24-1 у вигляді коричнюватого масла (1 мг, вихід 2 %). РХМС-1: t_R = 0,76 хвил., [M+1]⁺ 451,33.

Приклад 24-2: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

Прикл. 3 (44 мг, 0,12 ммоль), 4-бром-3-фтор-піридин (43 мг, 0,24 ммоль) та Cs₂CO₃ (59 мг, 0,18 ммоль) суспендують у DMA та суміш перемішують при 90 °C впродовж 18 год. (реакція контролюється РХ-МС). Суміш охолоджують до КТ, розбавляють EtOAc (50 мл) та промивають послідовно водою та сольовим розчином. Органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 24-2 у вигляді брудно-білої твердої речовини (20 мг, вихід 36 %). РХМС-1: t_R = 0,75 хвил., [M+1]⁺ 455,28; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,28 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,45 (s, 2 H), 7,43-7,35 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,45-6,36 (m, 1 H), 5,00-4,85 (m, 2 H), 4,61-4,49 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,56-2,46 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,6 Гц, 6 H).

Приклади 24-3 - 24-26 синтезують у відповідності з методологією, описаною для Прикл. 24-2, виходячи з Прикл. 3 або Прикл. 10. DMA можна замінити на ДМФА, та Cs₂CO₃ можна замінити на DIPEA. Функціональні групи, такі як кислота або спирт, можуть бути захищені відповідною захисною групою. Наприклад, складні ефіри омилуються за допомогою 2н. LiOH на другій стадії.

Приклади 24-3 - 24-26

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 24-3	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 469,29 t _R 0,78
Прикл. 24-4	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 469,30 t _R 0,77
Прикл. 24-5	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(2-метилпіридин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 451,31 t _R 0,76
Прикл. 24-6	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2,6-диметил-піридин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 465,33 t _R 0,79
Прикл. 24-7	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(4-фтор-піридин-2-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 455,28 t _R 1,23
Прикл. 24-8	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-ціано-піримідин-2-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 463,29 t _R 1,22
Прикл. 24-9	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-піримідин-2-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 456,28 t _R 1,25
Прикл. 24-10	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-піримідин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 456,29 t _R 1,09
Прикл. 24-11	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(піримідин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 438,32 t _R 0,73
Прикл. 24-12	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(2-метилпіримідин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 452,32 t _R 0,74
Прикл. 24-13	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(5-метилпіримідин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 452,32 t _R 0,76
Прикл. 24-14	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропіл-феніл)-1-(6-метилпіримідин-4-іл)азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 452,31 t _R 0,74
Прикл. 24-15	1-(6-хлор-2-метилпіримідин-4-іл)-N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 486,25 t _R 1,27
Прикл. 24-16	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіримідин-4-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-азетидин-3-карбоксамід	[M+1] ⁺ 470,32 t _R 0,92
Прикл. 24-17	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-піримідин-4-іл)-4-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-карбоксамід	[M+1] ⁺ 484,32 t _R 1,15
Прикл. 24-18	N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-фтор-2-метилпіримідин-4-іл)-4-(2-ізопропілфеніл)-піперидин-4-карбоксамід	[M+1] ⁺ 498,32 t _R 0,94
Прикл. 24-19	метил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)піразин-2-карбоксилат	[M+1] ⁺ 496,31 t _R 1,15
Прикл. 24-20	5-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)піразин-2-карбонова кислота	[M+1] ⁺ 482,30 t _R 1,05
Прикл. 24-21	метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)нікотинат	[M+1] ⁺ 495,30 t _R 1,24
Прикл. 24-22	метил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)піримідин-5-карбоксилат	[M+1] ⁺ 496,30 t _R 1,24
Прикл. 24-23	2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)піримідин-5-карбонова кислота	[M+1] ⁺ 482,28 t _R 1,07
Прикл. 24-24	метил 6-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)піридазин-3-карбоксилат	[M+1] ⁺ 495,96 t _R 1,11

Приклади 24-3 - 24-26

Приклад	Назва	Аналітика РХМС-1
Прикл. 24-25	етил 2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)оксазол-4-карбоксилат	[M+1] ⁺ 499,28 t _R 1,23
Прикл. 24-26	2-(3-((6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)карбамоїл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-1-іл)оксазол-4-карбонова кислота	[M+1] ⁺ 471,26 t _R 1,06

Приклад 25: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(1Н-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбоксамід

5 Стадія 1. Розчин ціаногенброміду 5н. у CH₃CN (164 мкл, 0,04 ммоль) додають до розчину Прикл. 3 (48 мг, 0,13 ммоль) та ацетату натрію у MeOH (2,5 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі, потім гасять водою та розбавляють EtOAc (30 мл). Органічні розчин промивають водн. насич. розчином NaHCO₃, а потім сольовим розчином, та сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють з одержанням сирого N-(6-хлор-4-метокси-піридин-3-іл)-1-ціано-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксаміду у вигляді жовтого масла (78 мг).

10 Стадія 2. До розчину сирого N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-ціано-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксаміду (51 мг, 0,13 ммоль) у ДМФА (2,5 мл) додають хлорид амонію (11 мг, 0,2 ммоль) та азид натрію (13 мг, 0,2 ммоль) при КТ. Потім суміш нагрівають до 100 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш вводять інжекцією у преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 25 у вигляді твердої білої речовини (2,4 мг, вихід 4 % за 2 стадії). РХМС-1: t_R = 0,97 хвил., [M+1]⁺ 428,16.

Приклад 26: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-оксо-4,5-дигідрооксазол-2-іл)азетидин-3-карбоксамід

20 До розчину Прикл. 3 (50 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ (3 мл) додають хлорацетилізоціанат (17,5 мкл, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при КТ (за перебігом реакції слідкують за допомогою РХМС). Суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ (2 x 15 мл). Об'єднані екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок розчиняють у ТГФ (2 мл) та додають DBU (41 мкл, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 1 дня, потім виливають у водн. 1н. HCl та екстрагують EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднані екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-1) з одержанням Прикл. 26 у вигляді жовтого масла (37 мг, 67 % за 2 стадії). РХМС-1: t_R = 0,97 хвил., [M+1]⁺ 443,28.

30 Приклад 27: N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксамід

35 Стадія 1. Прикл. 3 (40 мг, 0,11 ммоль) розчиняють у EtOH (0,5 мл) та додають ТЕА (46,4 мкл, 0,33 ммоль). Суміш потім додають краплями до розчину 3,4-діетокси-3-циклобутен-1,2-діону (19,7 мкл, 0,13 ммоль) у EtOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Леткі речовини випарюють, та залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-2) з одержанням N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксаміду у вигляді твердої білої речовини (50 мг, 93 % вихід).

40 Стадія 2. До розчину N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)азетидин-3-карбоксаміду (50 мг, 0,10 ммоль) у діоксані (2 мл) додають при КТ 4н. HCl у діоксані (1 мл) та одну краплю води. Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Леткі речовини випарюють та залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (умови преп-ВЕРХ-1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки Прикл. 27 у вигляді брудно-білої твердої речовини (5 мг, вихід 11 %). РХМС-1: t_R = 1,12 хвил., [M+1]⁺ 456,27.

Біологічні аналізи

Аналіз рекрутування бета-аррестину для визначення значень IC₅₀ для LPAR₁ людини
Клітини Tango™ EDG2-bla U2OS отримують від Invitrogen. Ці клітини містять кДНК рецептору LPA₁ людини, пов'язану з сайтом протеази TEV, та фактор транскрипції Gal4-

VP16, інтегрований у батьківську клітинну лінію Tango™ GPCR-bla U2OS. Ця батьківська клітинна лінія стабільно експресує злитий білок бета-аррестин/протеаза TEV та репортерний ген бета-лактамази (bla) під контролем елементу відповіді UAS. При зв'язуванні LPA (агоністу) рецептор LPA₁ активується, що приводить до рекрутування аррестин-протеази та протеолітичного вивільнення фактору транскрипції: фактор транскрипції потім регулює транскрипцію репортерної конструкції бета-лактамази, яка вимірюється при додаванні субстрату живих клітин.

10'000 клітин Tango™ EDG2-bla U2OS висівають у 384-лунковий чорний планшет з прозорим дном у 30 мкл середовища Freestyle 293 Expression Medium (Invitrogen) та інкубують впродовж 20 годин при 37 °C, 5 % CO₂. Для аналізів на антагоністи додають 5 мкл тестованої сполуки (серія розведень у ДМСО/Freestyle 293 Expression medium/0,1 % БСА без жирних кислот (Sigma)) або буферний контроль додають у перерахунку на лунку та інкубують впродовж 30 хвил. при 37 °C, 5 % CO₂. Додають 5 мкл LPA 18:1 (кінцева концентрація 500 nM) (розчин у середовищі Freestyle 293 Expression/0,1 % БСА без жирних кислот (Sigma)) на лунку та планшет інкубують впродовж 16 год. при 37 °C, 5 % CO₂. Потім клітини завантажують субстратом LiveBLAzer-FRET™ B/G Substrate (Invitrogen) впродовж 2 годин у темноті та вимірюють флуоресцентне випромінювання при 460 нм та 530 нм за допомогою рідеру SynergyMx (BioTek). Після віднімання фону з обох каналів розраховується коефіцієнт випромінювання 460/530 нм для кожної лунки, потім наноситься на графік та апроксимується 4-параметрична логістична функція для одержання значень IC₅₀. IC₅₀ означає концентрацію антагоністу, яка інгібує 50 % максимальної відповіді.

Антагоністична активність (значення IC₅₀) приведених у якості прикладів сполук була виміряна, та антагоністична активність відображена у Таблиці 9.

Таблиця 9

IC₅₀

Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [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

Таблиця 9

IC₅₀

Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]
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

Оцінка ефективності in vivo

Ефективність сполук формули (I) in vivo може бути визначена з використанням мишачої моделі LPA-індукованої транссудації шкіри. Самок мишей Balb/c обробляють або носієм, або тестованою сполукою (наприклад, у дозі 30 мг/кг або 100 мг/кг перорально) впродовж щонайменше за 1 год. до введення маркеру альбуміну Evans blue (50 мг/кг, внутрішньовенно, 0,9 % NaCl) та наступним зараженням LPA (5 мкг, i. d.). Через 30 хвилин мишей умертвляють шляхом інгаляції CO₂. Диски шкіри з місць ін'єкції видаляють, обробляють у формаміді (500 мкл, 37 °C, 24 год.) та кількісно визначають вміст синього Evans за допомогою колориметричного аналізу. Результати виражаються у вигляді синього Evans, що витік з судин, у перерахунку на диск шкіри (мкг/диск).

У якості прикладу, вибрана сполука відповідно до даного винаходу, Прикл. 21-2, здатна ефективно знижувати LPA-індуковану транссудацію після перорального введення 30 мг/кг мишам у порівнянні з групою тварин, які отримували тільки носій. Зниження транссудації у порівнянні з групою, яка отримувала носій, складало ≥ 60 %.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- Сполука, яка являє собою:
N-(6-хлор-4-метоксипіридин-3-іл)-3-(2-ізопропілфеніл)-1-сульфамойлазетидин-3-карбоксамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.
- Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні фіброзу.
- Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування фіброзу.
- Спосіб лікування фіброзу, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601