

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.29

(22) Дата подачи заявки  
2018.12.18

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛ-АЗИНЫ ЦИКЛОГЕКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК АНТАГОНИСТЫ LPA

(31) 62/607,383; 62/771,214

(32) 2017.12.19; 2018.11.26

(33) US

(86) PCT/US2018/066121

(87) WO 2019/126093 2019.06.27

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

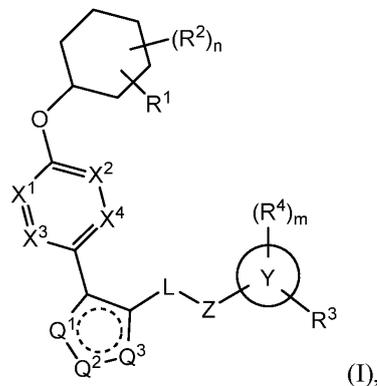
(72) Изобретатель:

Ши Янь, Ван Ин, Чэн Питер Тай  
Вах, Ши Цзюнь, Тао Шивэй, Кортэ  
Джеймс Р., Фан Тианан, Ли Цзюнь,  
Кеннеди Лоуренс Дж., Кальтенбах III  
Роберт Ф., Юсуф Сутьяно (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,  
Угрюмов В.М. (RU)

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



(I),

или их стереоизомеру, таутомеру или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Данные соединения являются селективными ингибиторами рецепторов LPA.

A1

202091472

202091472

A1

# ТРИАЗОЛ-АЗИНЫ ЦИКЛОГЕКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК АНТАГОНИСТЫ LPA

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/607,383, поданной 19 декабря 2017 года, и 62/771,214, поданной 26 ноября 2018 года; содержания которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лизофосфолипиды являются получаемыми из мембран биоактивными липидными медиаторами, из которых одним из наиболее важных с медицинской точки зрения считается лизофосфатидная кислота (lysophosphatidic acid (LPA)). LPA представляет собой не единственную молекулярную структуру, а совокупность эндогенных структурных вариантов с жирными кислотами различной длины и степени насыщения (Fujiwara et al., *J Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050). Структурная основа LPA является дериватом фосфолипидов на основе глицерина, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидная кислота (PA).

LPA представляют собой биоактивные липиды (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути, связываясь с одним и тем же классом сопряженных с G-белком рецепторов с семью трансмембранными доменами (G protein-coupled receptors (GPCR)) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, **2013**, 1831, 86–92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначаются как LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> и LPA<sub>6</sub> (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 50, 157-186; Kihara, Y., et al, *Br. J. Pharmacol.*, **2014**, 171, 3575-3594).

LPA давно известны как предшественники биосинтеза фосфолипидов как в эукариотических, так и в прокариотических клетках, но лишь в последнее время появились сведения о LPA, действующих как сигнальные молекулы, которые быстро продуцируются и высвобождаются активированными клетками, в частности, тромбоцитами, с тем чтобы влиять на клетки-мишени посредством воздействия на специфические клеточно-поверхностные рецепторы (см., например, Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, *26*, 870-881, и van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, **2003**, *31*, 1209-1212). Помимо их синтеза и превращения в более сложные фосфолипиды в эндоплазматическом ретикулуме, LPA могут образовываться в результате гидролиза уже существующих фосфолипидов после активации клеток; например, в положении sn-2 часто отсутствует остаток жирной кислоты из-за деацилирования, в результате чего остается только гидроксил в положении sn-1, этерифицированный до жирной кислоты. Кроме того, ключевой фермент в продукции LPA, аутоксин (lysoPLD/NPP2), может быть продуктом онкогена, поскольку многие типы опухолей усиливают экспрессию аутоксина (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* **2004**, *92*, 900-12). Сообщалось о концентрациях LPA в плазме и сыворотке человека, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа человека (BALF), включая определения, сделанные с использованием чувствительных и специфических процедур LC/MS и LC/MS/MS (Baker et al. *Anal. Biochem.*, **2001**, *292*, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, **2014**, *55*, 1784-1796).

LPA влияет на широкий спектр биологических реакций, начиная от индукции клеточной пролиферации, стимуляции клеточной миграции и ретракции нейритов, закрытия щелевого контакта и даже хемотаксиса миксомицетов (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, **2002**, *2*, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling u Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). Объем знаний о биологии LPA продолжает расти, поскольку все больше и больше клеточных систем тестируется на чувствительность в отношении LPA. Например, в настоящее время известно, что, помимо стимулирования роста и пролиферации клеток, LPA способствуют клеточному напряжению и связыванию фибронектина на клеточной поверхности, которые являются важными событиями в восстановлении и регенерации раны (Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, *26*, 870-881). Недавно LPA была также приписана антиапоптотическая активность, и недавно сообщалось, что гамма-рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами ( $\gamma$ -peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ ) является рецептором/мишенью для LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 14656-14662).

Фиброз является результатом неконтролируемого процесса заживления тканей, приводящего к чрезмерному накоплению и недостаточной резорбции внеклеточного матрикса (extracellular matrix (ECM)), что, в конечном итоге, приводит к терминальной стадии органной недостаточности (Rockey, D. C., et al., *New Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1138-1149). Сообщалось, что рецептор LPA<sub>1</sub> сверхэкспрессирован у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Мыши, нокаутированные по рецептору LPA<sub>1</sub>, были защищены от блеомицин-индуцированного фиброза легких (Tager et al., *Nature Med.*, **2008**, 14, 45-54). Было показано, что LPA<sub>1</sub>-антагонист BMS-986020 значительно снижает частоту снижения FVC (forced vital capacity, принудительной жизненной емкости) в 26-недельном клиническом исследовании у пациентов с IPF (Palmer et al., *Chest*, **2018**, 154, 1061-1069). Было показано, что ингибиторы сигнального пути LPA (например, антагонист LPA<sub>1</sub>) являются хемопреентивными антифиброзными средствами при лечении гепатоцеллюлярной карциномы на крысиной модели (Nakagawa et al., *Cancer Cell*, **2016**, 30, 879-890).

Таким образом, подавление LPA<sub>1</sub>-рецептора может быть применимо для лечения фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, артериальный фиброз и системный склероз, и, следовательно, заболеваний, возникающих в результате фиброза (легочный фиброз-идиопатический легочный фиброз [IPF], фиброз печени-неалкогольный стеатогепатит [NASH], фиброз почек-диабетическая нефропатия, системный склероз-склеродермия и др.)

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым замещенным триазольным соединениям, включая их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые применимы в качестве антагонистов против одного или нескольких рецепторов лизофосфатидной кислоты (LPA), особенно, рецептора LPA<sub>1</sub>.

Настоящее изобретение также относится к способам и интермедиатам для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения по изобретению могут применяться при лечении состояний, в которых участвует LPA.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза органов (печени, почек, легких, сердца и тому подобного, а также кожи), заболеваний печени (острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (non-alcoholic steatohepatitis (NASH)), гипофункция печени, нарушение кровообращения в печени и тому подобное), клеточно-пролиферативное заболевание [рак (солидная опухоль, метастазирование солидной опухоли, сосудистая фиброма, миелома, множественная миелома, саркома Капоши, лейкоз, хронический лимфолейкоз (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) и тому подобное) и инвазивные метастазы раковых клеток и тому подобное], воспалительные заболевания (псориаз, нефропатия, пневмония и тому подобное), заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника (irritable bowel syndrome (IBS)), воспалительное заболевание кишечника (inflammatory bowel disease (IBD)), нарушение секреции поджелудочной железы и тому подобное), заболевание почек, заболевание, связанное с мочевыводящими путями (доброкачественная гиперплазия предстательной железы или симптомы, связанные с невропатическим заболеванием мочевого пузыря, опухоль спинного мозга или грыжа межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала, симптомы, вызванные диабетом, заболевание нижних мочевых путей (обструкция нижних мочевых путей и тому подобное), воспалительные заболевания нижних мочевых путей, дизурия, частое мочеиспускание и тому подобное), заболевание поджелудочной железы, аномальное заболевание, связанное с ангиогенезом (артериальная обструкция и тому подобное), склеродермия, заболевание, связанное с мозгом (инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг и тому подобное), невропатическая боль, периферическая невропатия и тому подобное, глазное заболевание (возрастная макулярная дегенерация (age-related macular degeneration (AMD)), диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (proliferative vitreoretinopathy (PVR)), рубцующийся пемфигоид, избыточное рубцевание после фильтрующей операции при глаукоме и тому подобное).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, расстройств или состояний, в которых активация по меньшей мере одного LPA-рецептора посредством LPA способствует симптомологии или прогрессированию заболевания, расстройства или состояния. Данные заболевания, расстройства или состояния могут быть вызваны одной или несколькими из генетической, ятрогенной, иммунологической, инфекционной, метаболической, онкологической, токсической, хирургической и/или травматической этиологии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения почечного фиброза, легочного фиброза, печеночного фиброза, артериального фиброза и системного склероза, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам, соединениям, фармацевтическим композициям и лекарственным средствам, описанным в данном документе, которые содержат антагонисты рецепторов LPA, особенно, антагонисты LPA<sub>1</sub>.

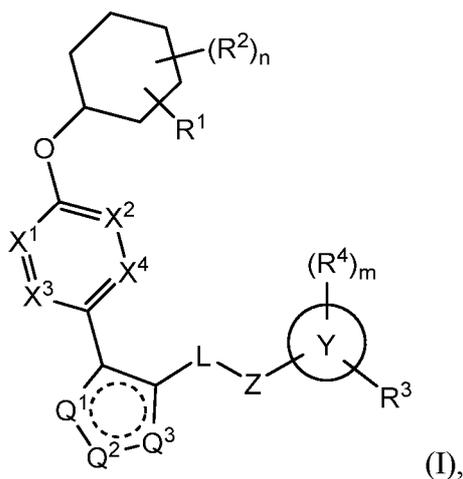
Соединения по изобретению можно использовать отдельно, в сочетании с другими соединениями по настоящему изобретению или в сочетании с одним или более, предпочтительно от одного или двух, другим(и) средством(ами).

Данные и другие признаки изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### I. СОЕДИНЕНИЯ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В одном аспекте настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I):



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

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляют собой  $CR^5$  или N; при условии, что не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой N;

один из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляет собой  $NR^6$ , и два других представляют собой N; и пунктирная окружность обозначает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

Z представляет собой  $CHR^{8a}$ ,  $NR^{8b}$  или O;

Y-кольцо представляет собой фенильную или азиновую группу; где термин «азин» относится к 6-членному гетероарилу, причем члены кольца выбраны из CH и от 1 до 4 азота; и в одном варианте осуществления азиновый фрагмент представляет собой кольцевой фрагмент, выбранный из пиридина, диазина (например, пиримидина, пиазина и пиридазина), триазина и тетразина;

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

a представляет собой целое число 0 или 1;

$R^2$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галогеналкокси;

n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,

-P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NH-(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-O-(арил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-дейтерированный  
 алкил (полностью или частично дейтерированный), C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>1-6</sub>-гетероалкил,  
 от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил,  
 от 3- до 8-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл  
 или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл,  
 гетероцикл и R<sup>a</sup>, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо  
 замещен от 0 до 5 R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-дейтерированного алкила (полностью или  
 частично дейтерированного), галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила,  
 алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила,  
 гетероарилалкила, карбоцикла, карбоциклилалкила, гетероцикла и  
 гетероциклилалкила;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород или R<sup>a</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой R<sup>b</sup>; или альтернативно, два R<sup>c</sup>, взятые  
 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный  
 гетероцикл;

R<sup>d</sup> каждый независимо выбран из R, алкокси, галогеналкокси, алкиламино,  
 циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила,  
 циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино,  
 алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси,  
 аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано,  
 гидроксила, амино, оксо, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, =S, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, =NH, =N-OH, =NR<sup>a</sup>,  
 =N-OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>,  
 -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>  
 и -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; или альтернативно, один или два R<sup>d</sup> на алкиле, гетероалкиле,  
 ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к  
 которым присоединен R<sup>d</sup>, образуют циклический или мостиковый фрагмент;

R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино,  
 C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, 5- или 6-членный  
 гетероарил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси,  
 алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил или галогеналкокси; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют моноциклический или бициклический кольцевой фрагмент;

$m$  представляет собой целое число 0, 1 или 2;

$R^5$  представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

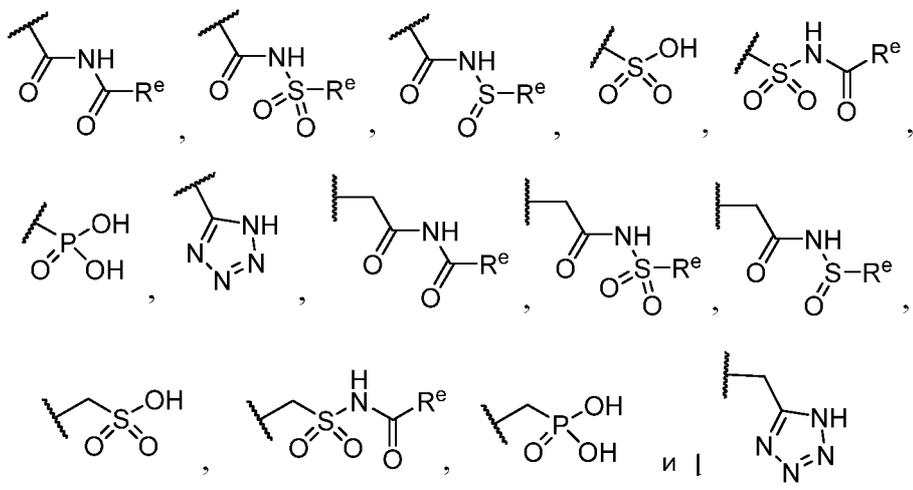
$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^7$  представляет собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^{8a}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^{8b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^9$  выбран из  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ ,



$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-10}$ -алкил; и

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси.

В одном из вариантов осуществления формулы (I)  $R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ , -

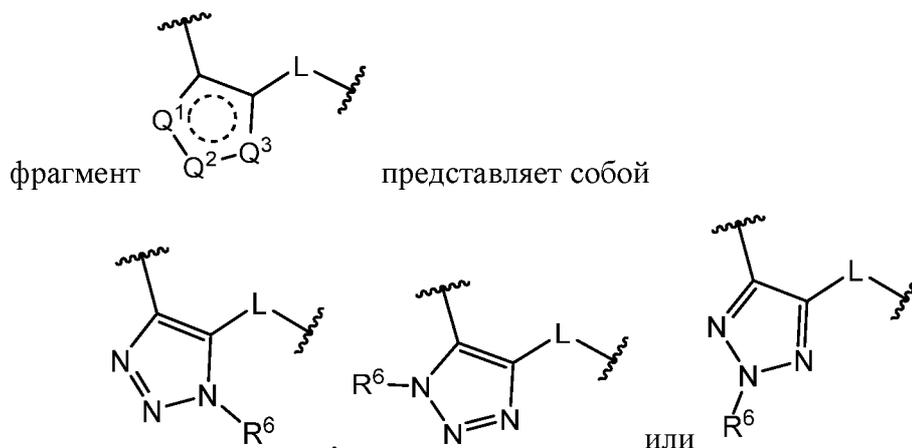
$P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$ ,  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный),  $C_{1-6}$ -гетероалкил, от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-членный карбоциклил, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероциклил или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоциклил, гетероциклил и  $R^a$ , сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 5  $R^d$ .

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^2$  представляет собой  $CR^5$ , где  $R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил (например, метил).

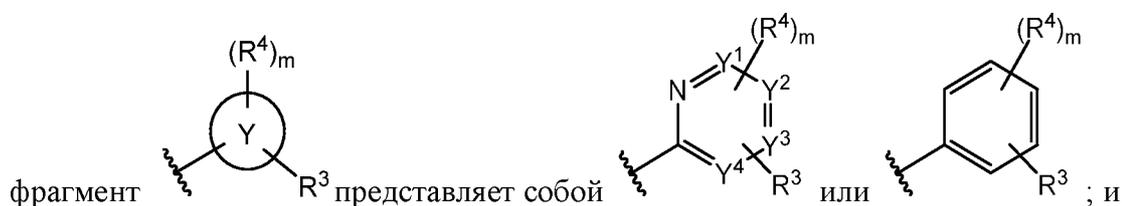
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)  $R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) L представляет собой ковалентную связь или метилен.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)



$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$ , каждый независимо, представляют собой N или CH, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой CH. В одном варианте осуществления два из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой CH. В другом варианте три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой CH. В другом варианте  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  все представляют собой CH.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -дейтерированный алкил,  $C_{1-6}$ -гетероалкил, от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл и  $R^a$ , сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 5  $R^d$ ,

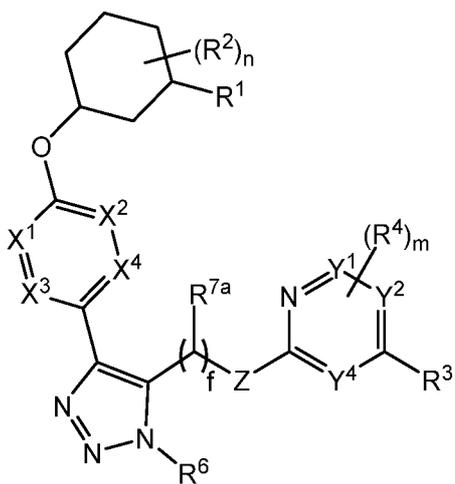
$R^a$  выбран из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоцикла, карбоциклилалкила, гетероцикла и гетероциклилалкила;

$R^b$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^a$ ;

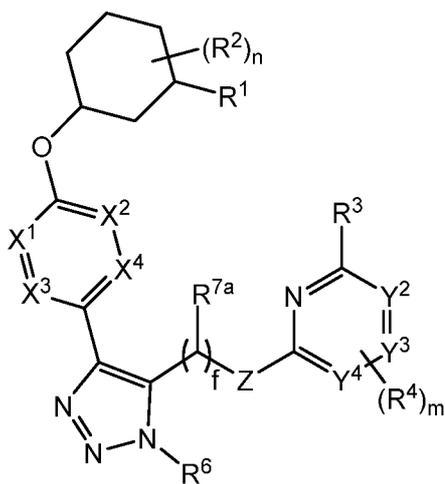
$R^c$  каждый независимо представляет собой  $R^b$ ; или альтернативно, два  $R^c$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный гетероцикл;

$R^d$  каждый независимо выбран из  $R^a$ , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксид, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  и  $-NR^cR^c$ ; или альтернативно, один или два  $R^d$  на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к которым присоединен  $R^d$ , образуют циклический или мостиковый фрагмент.

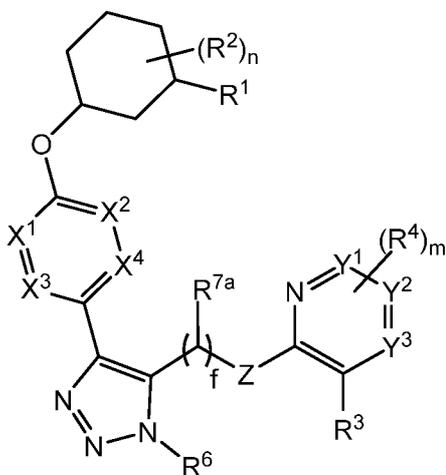
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I) соединение представлено формулой (IIa), (IIb), (IIc) или (IId):



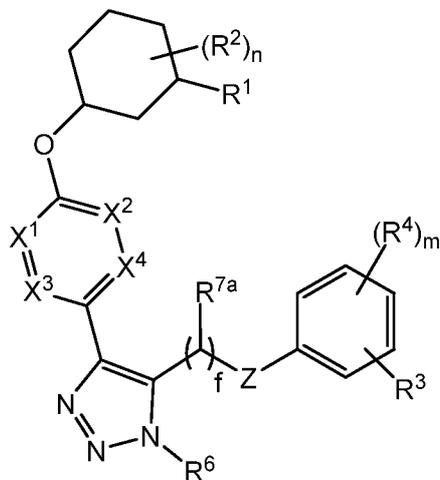
(IIa),



(IIb),



(IIc) или



(IId),

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  каждый независимо представляют собой N или CH;

$R^{7a}$  представляет собой водород, галоген, оксо, циано, гидроксид, амина,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил, алкокси или галогеналкокси;

$f$  представляет собой целое число 0, 1 или 2;

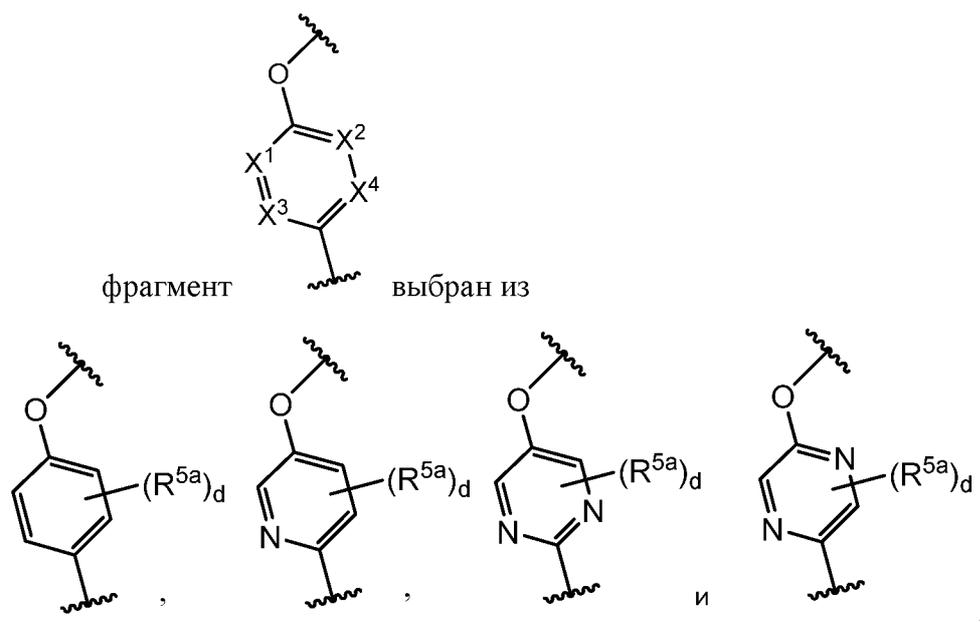
$n$  равно 0 или 1; и

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $Z$  являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , где  $R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формул (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)  $X^3$  представляет собой H.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формул (IIa), (IIb), (IIc) или (IId),



$R^{5a}$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

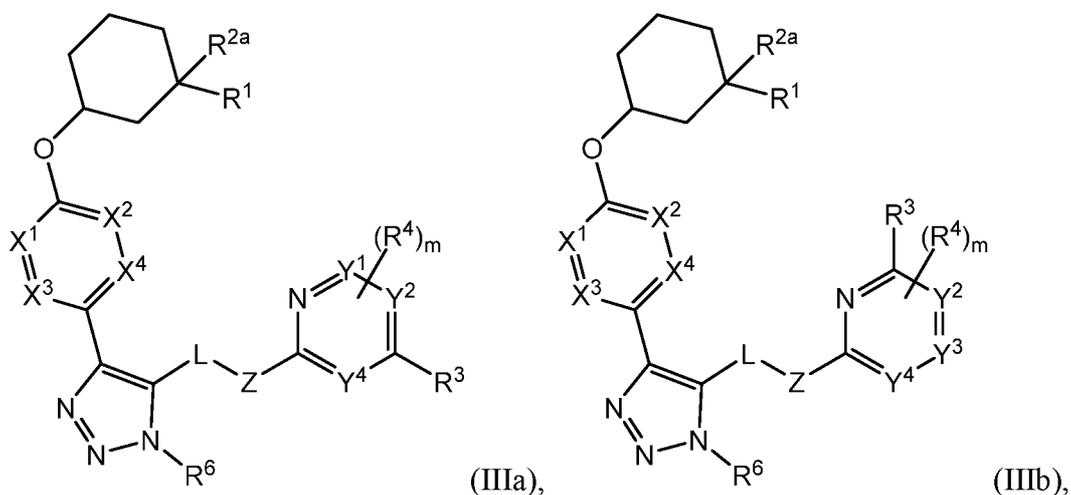
$d$  представляет собой целое число 0, 1 или 2.

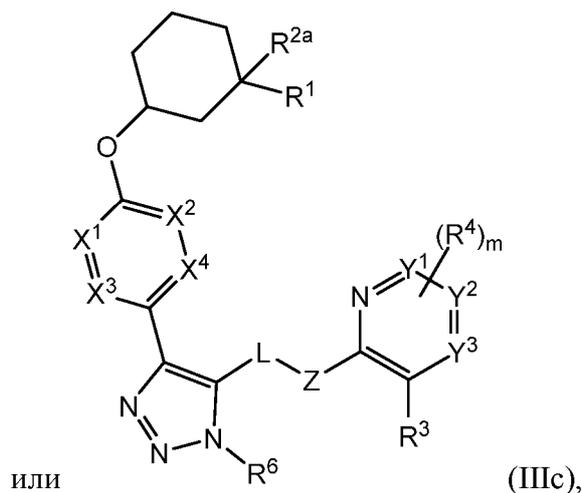
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)  $f$  равно 0 или 1. В одном варианте осуществления  $R^{7a}$  представляет собой водород.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)  $R^{8a}$  или  $R^{8b}$  представляет собой водород.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)  $R^1$  представляет собой  $CO_2H$ . В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой водород.

В любом из предшествующих вариантов осуществления соединение представлено формулой (IIIa), (IIIb) или (IIIc):





$Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  каждый независимо представляет собой N или CH;

L представляет собой ковалентную связь или  $CH_2$ ;

Z представляет собой  $CH_2$ , O или NH; при условии, что L и Z оба не являются  $CH_2$ ;

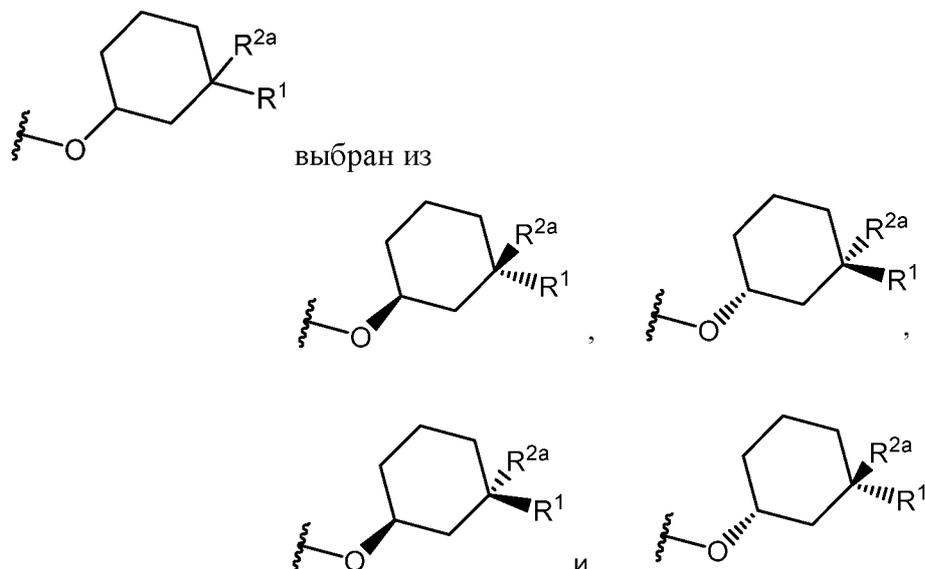
$R^{2a}$  представляет собой водород, хлор, фтор или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил; и

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , m,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления один из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой CH. В другом варианте два из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляют собой CH. В другом варианте  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  все представляют собой CH.

В одном варианте осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc) фрагмент

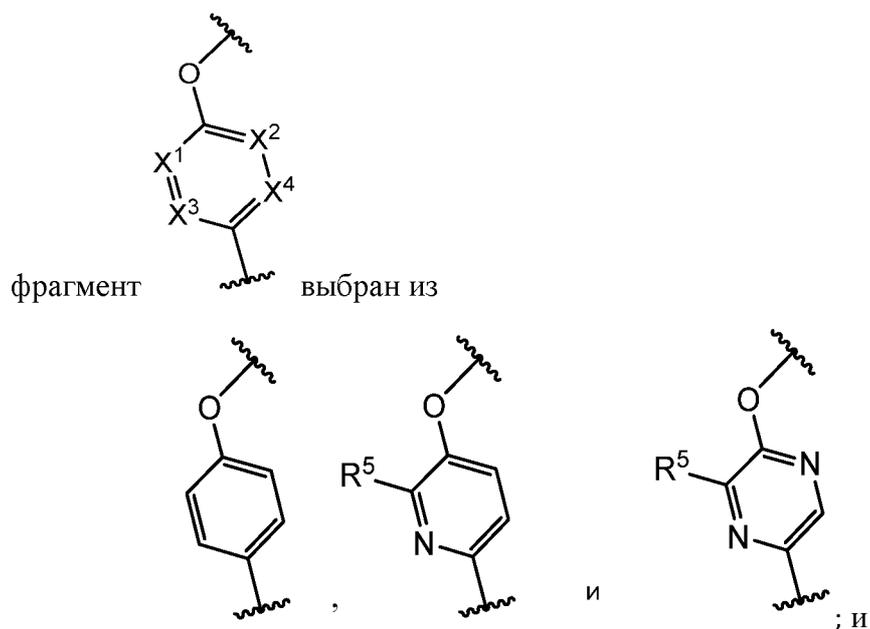


В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)  $R^1$  представляет собой  $CO_2H$ .

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ ;  $X^2$  представляет собой N или CH;  $X^3$  представляет собой

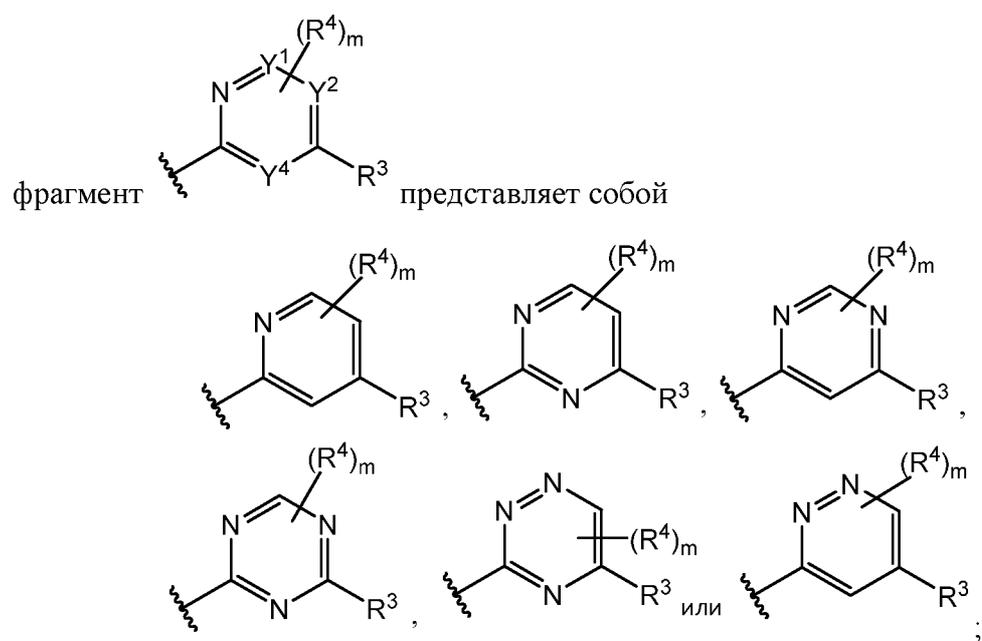
N; и  $X^4$  представляет собой N или CH; и  $R^5$  представляет собой водород, галоген, циано,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или алкокси. В одном варианте осуществления  $X^4$  представляет собой CH.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc),



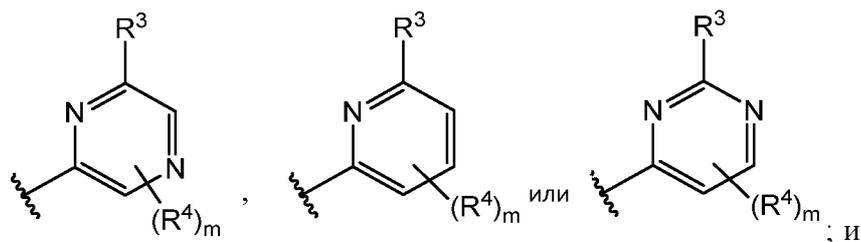
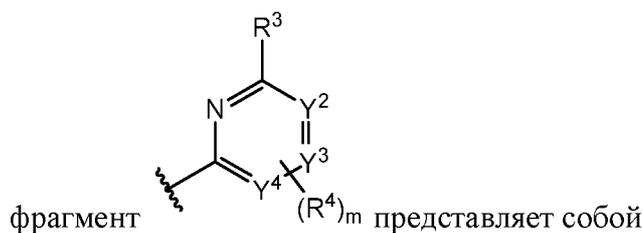
$R^5$  представляет собой водород, метил или этил.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)



m равно 0 или 1.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc),



m равно 0 или 1.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)



1.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $C_{1-6}$ -гетероалкил, от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-членный карбоцикл, карбоциклалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл или гетероциклалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл и  $R^a$ , сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 5  $R^d$ ; где алкил включает полностью или частично дейтерированный алкил;

$R^a$  выбран из  $C_{1-6}$ -алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксилалкила, галогеналкоксилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоцикла, карбоциклалкила, гетероцикла и гетероциклалкила;

$R^b$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^a$ ;

$R^c$  каждый независимо представляет собой  $R^b$ ; или альтернативно, два  $R^c$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный гетероцикл;

$R^d$  каждый независимо выбран из  $R^a$ , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амина, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  и  $-NR^cR^c$ ; или альтернативно, один или два  $R^d$  на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к которым присоединен  $R^d$ , образуют циклический или мостиковый фрагмент.

$m$  равно 0, 1 или 2; и

$R^4$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галогеналкокси.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, дейтерированный  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, фенил, (5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S),  $-(C_{1-3}$ -алкилен)-( $C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-O-(C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-O-(от 4 до 6-членный гетероциклил)$ ,  $-O-фенил$ ,  $-O-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-O-(C_{1-3}$ -алкилен)-( $C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-NH-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-NH-алкил$ ,  $-NH-галогеналкил$ ,  $-NH-фенил$ ,  $-NH-циклоалкил$  и  $-N(алкил)_2$ ; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 3  $R^d$ ; и  $R^d$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, или от 4 до 6-членный гетероциклил.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIIa), (IIIb) или (IIIc)  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,

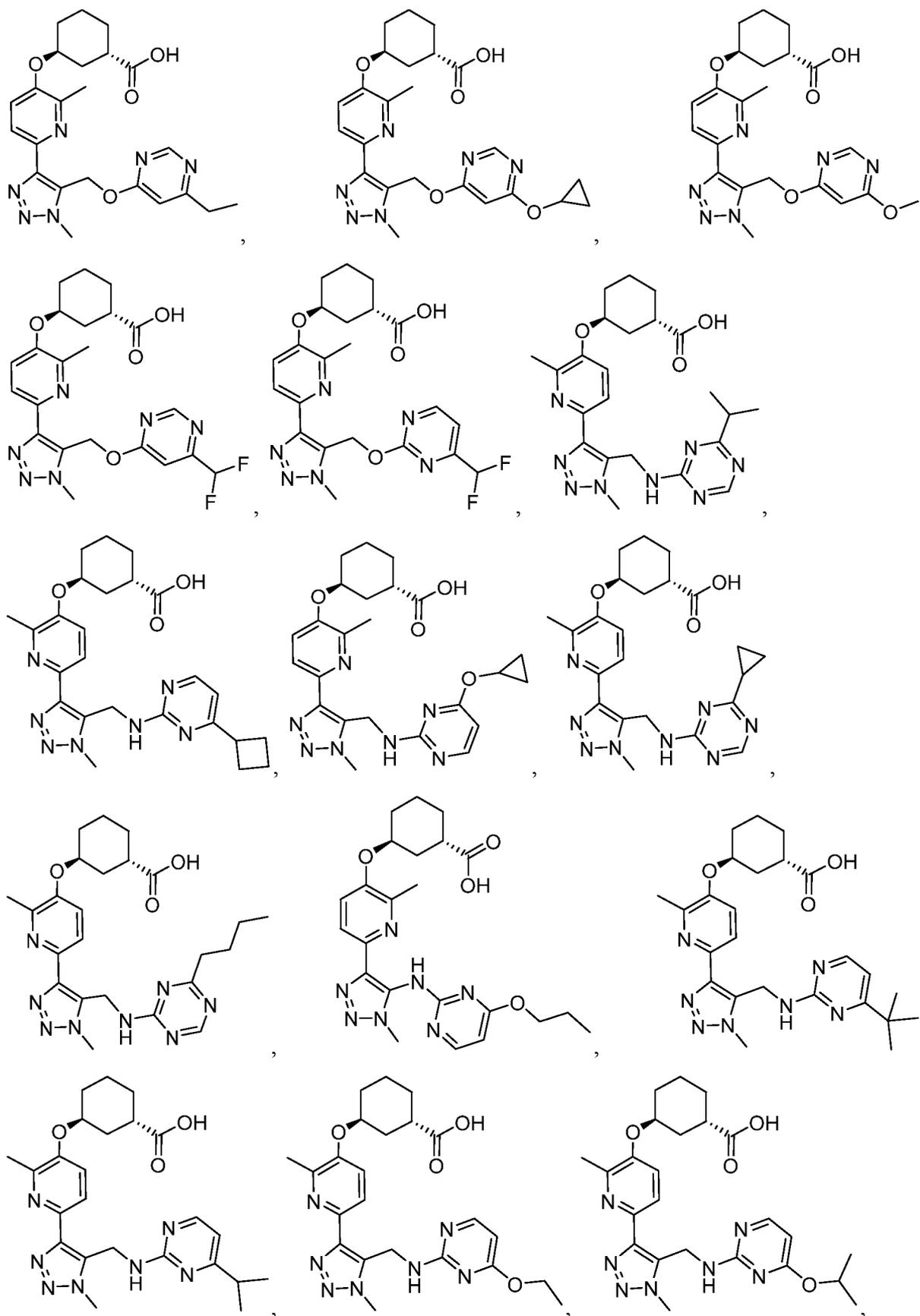
дейтерированный C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, фенил, (5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S), -(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), -(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-(фенил), -O-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), -O-(от 4 до 6-членный гетероциклил), -O-фенил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-(фенил), -O-(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), -NH-(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-(фенил), -NH-алкил, -NH-галогеналкил, -NH-фенил, -NH-циклоалкил и -N(алкил)<sub>2</sub>; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 3 R<sup>d</sup>; и R<sup>d</sup> представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, или от 4 до 6-членный гетероциклил.

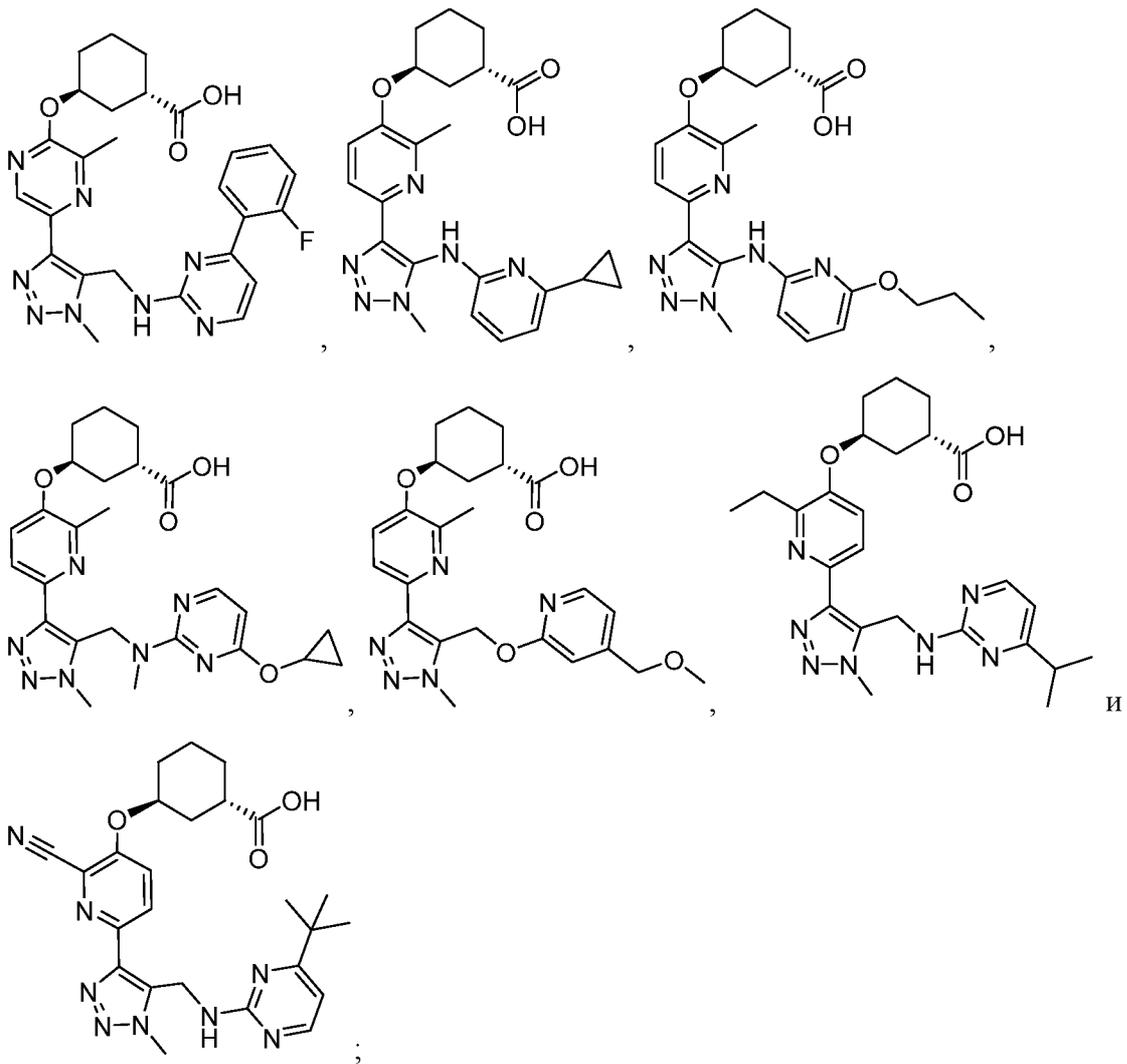
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из любого из примеров, как описано в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из примеров 1-408, как описано в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из примеров 1-248, как описано в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

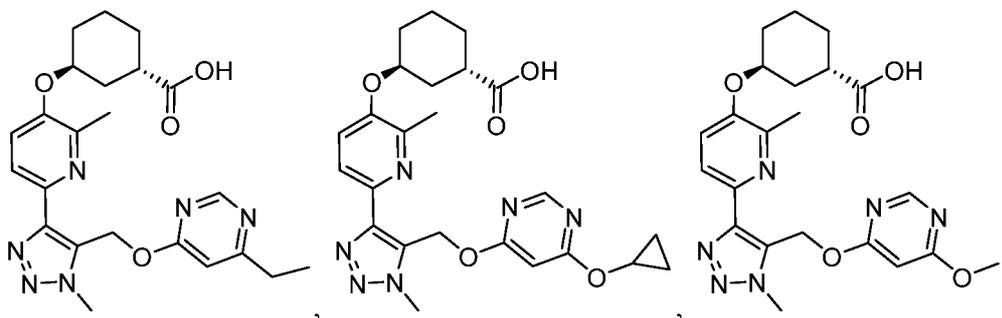
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

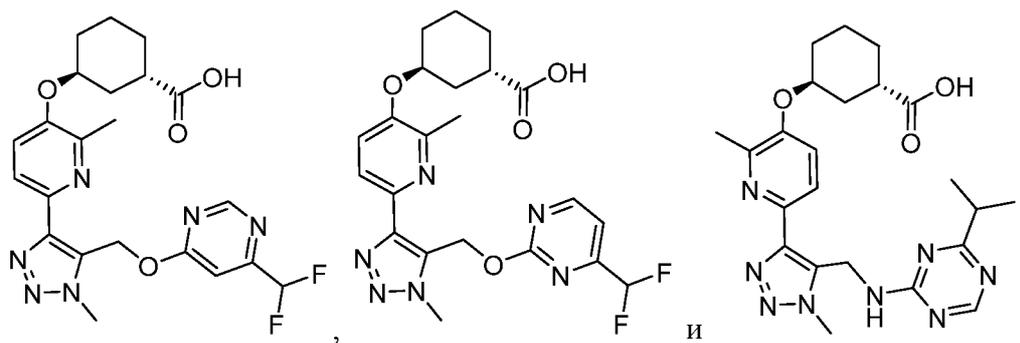




или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

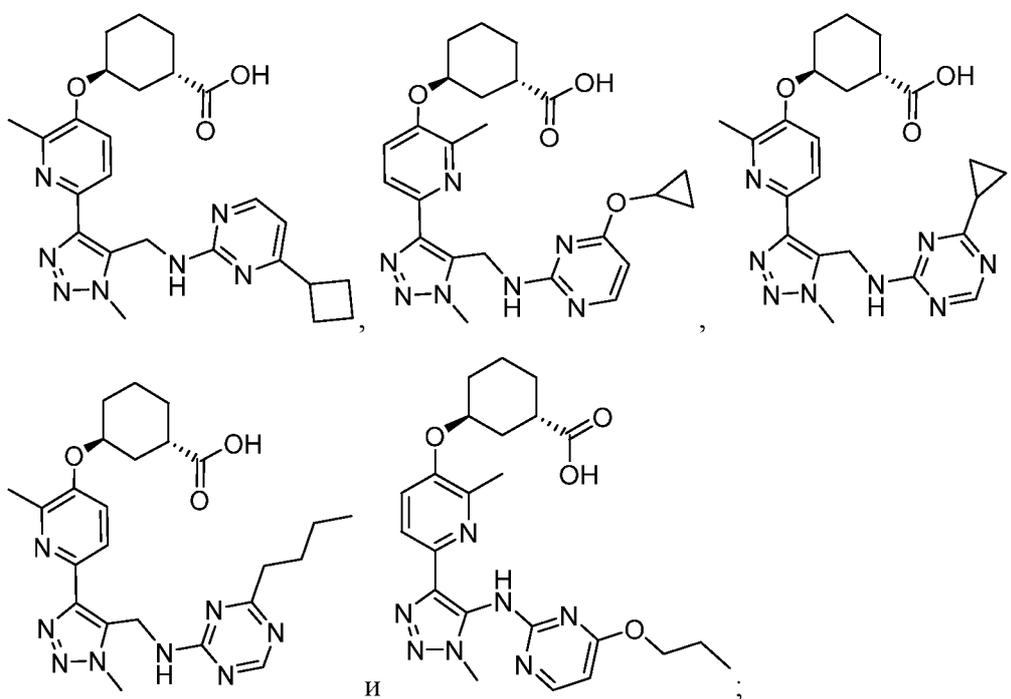
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





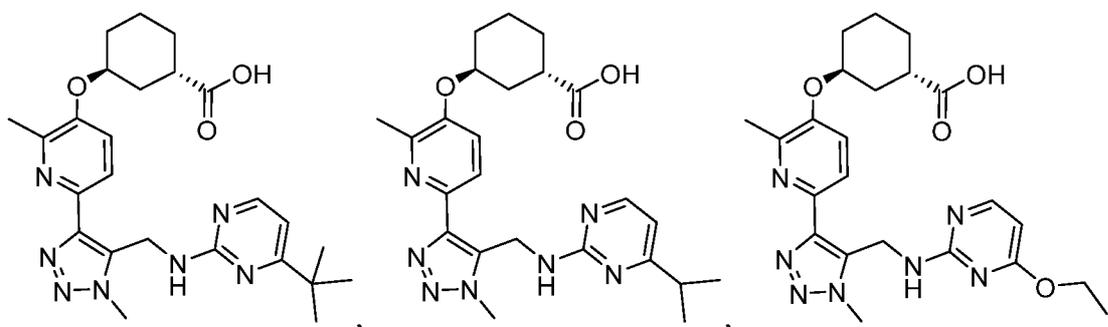
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

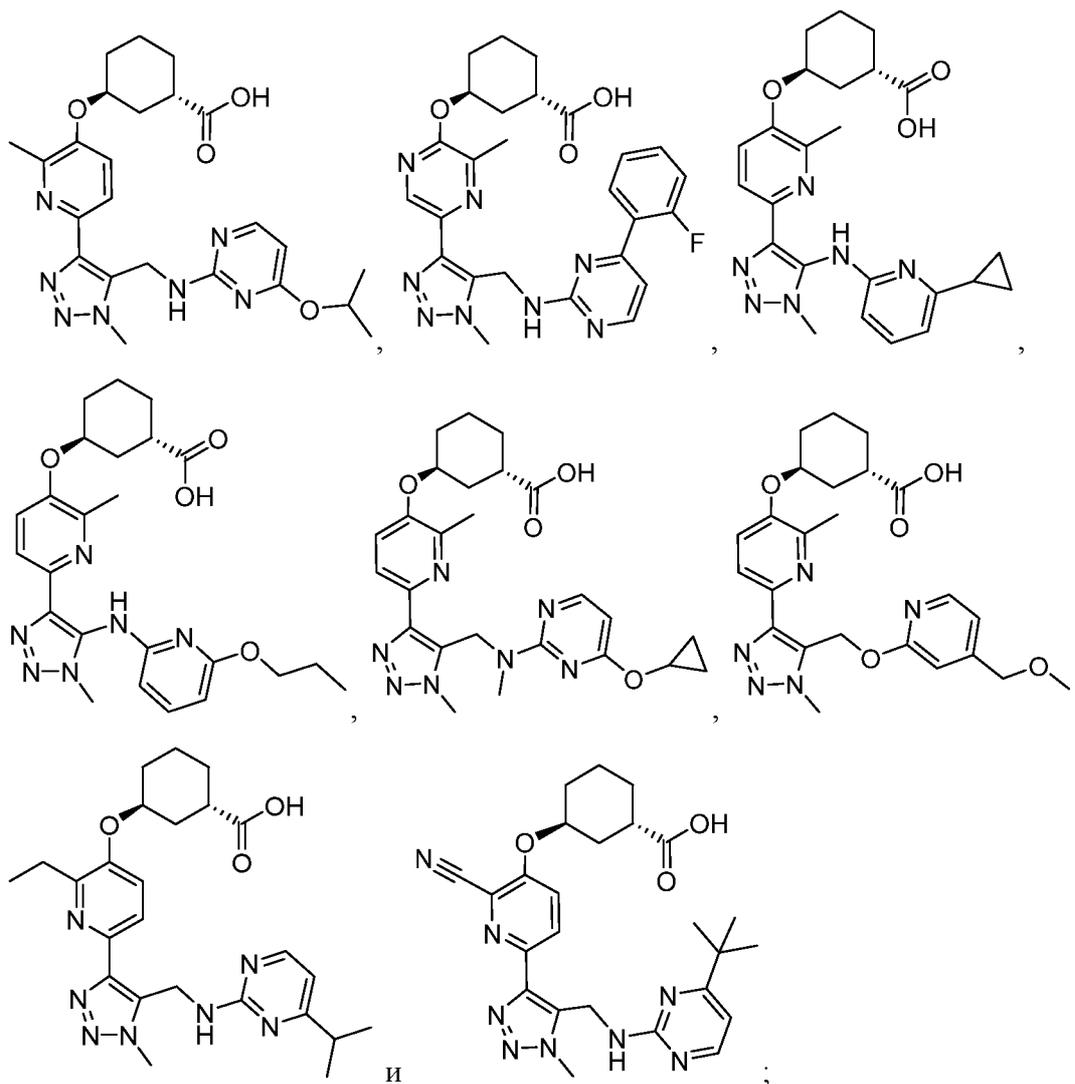
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

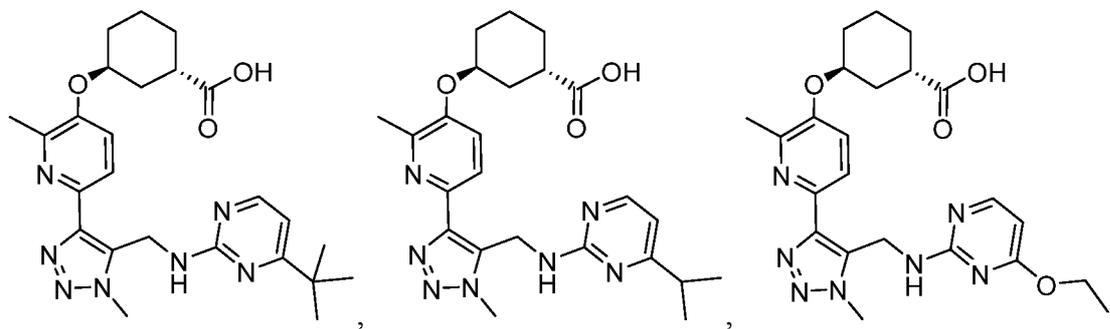
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

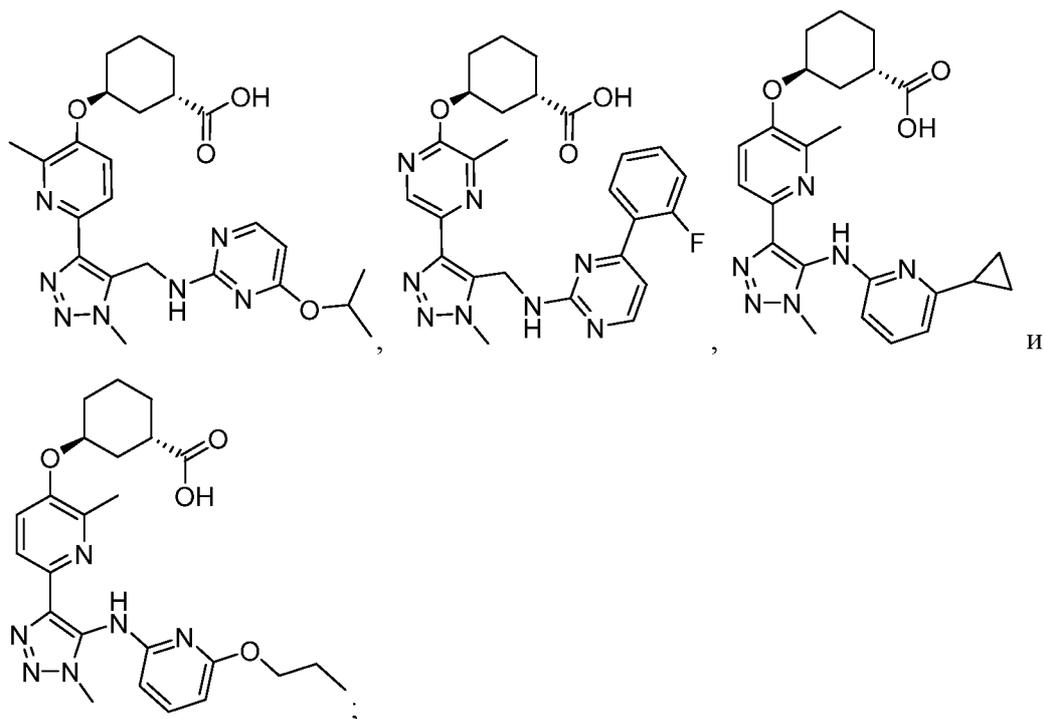




или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

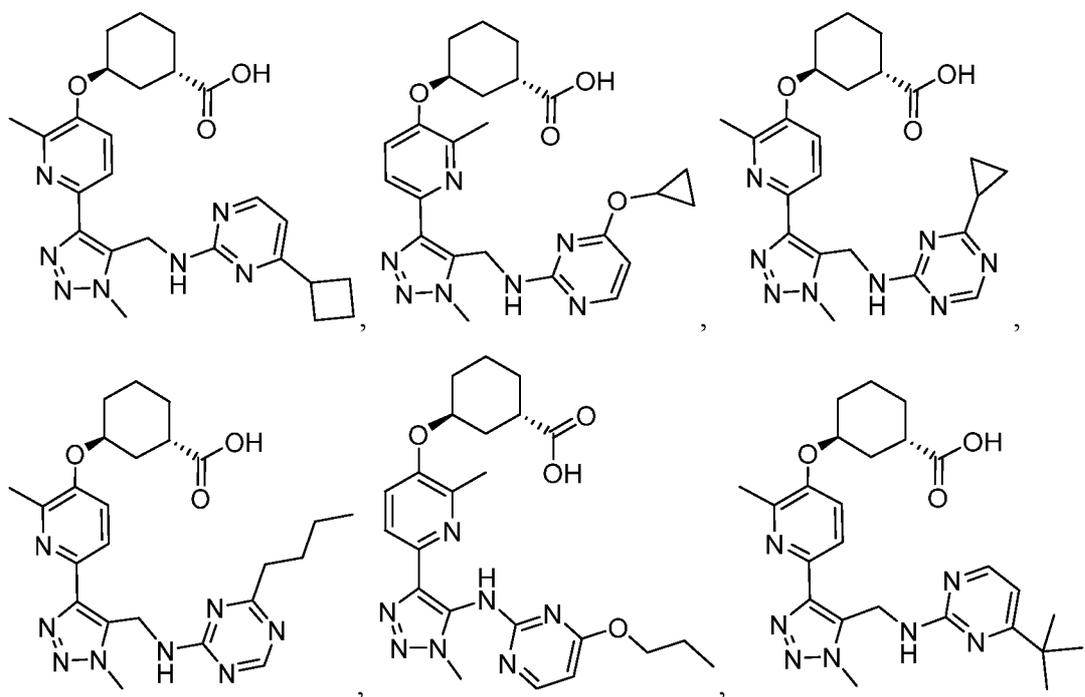
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

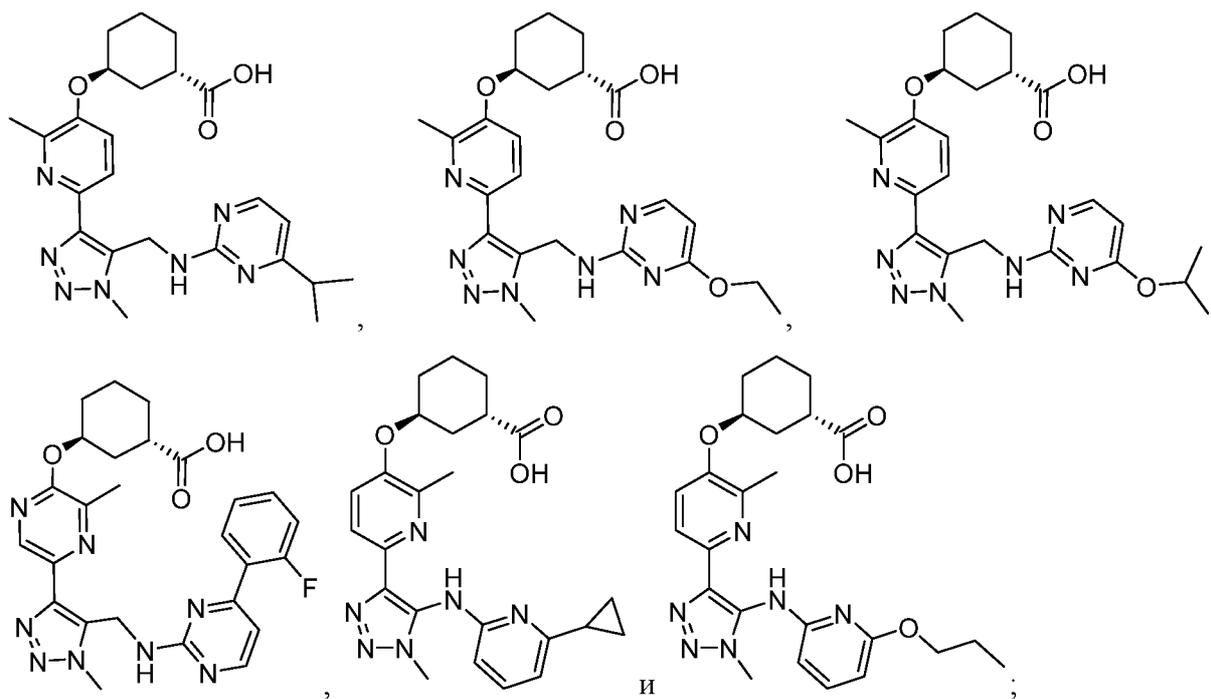




или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

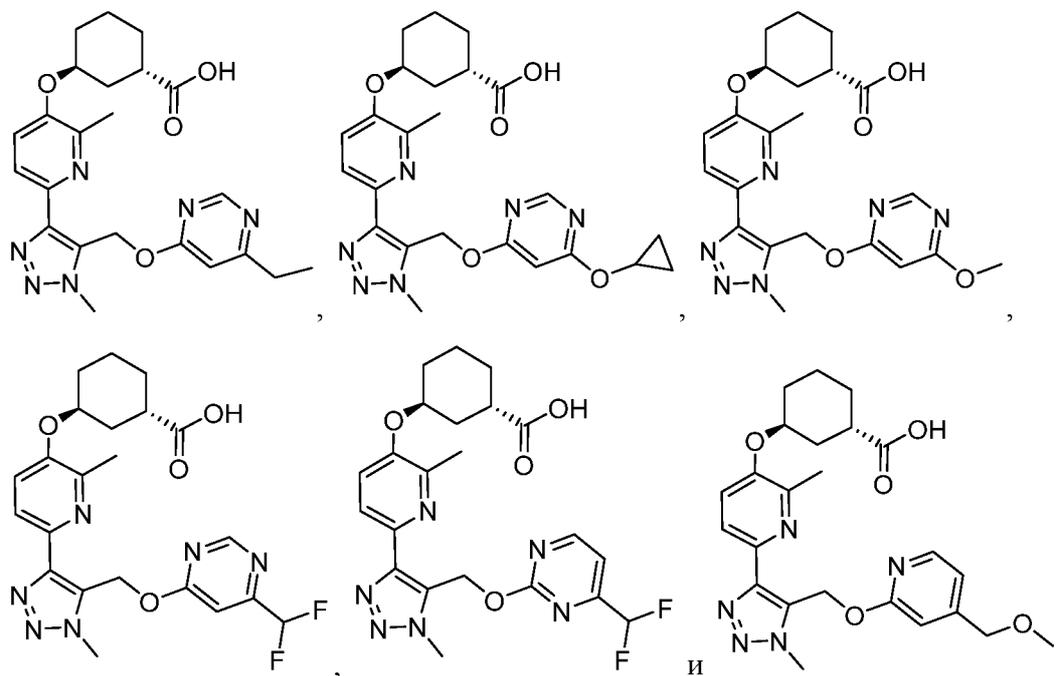
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





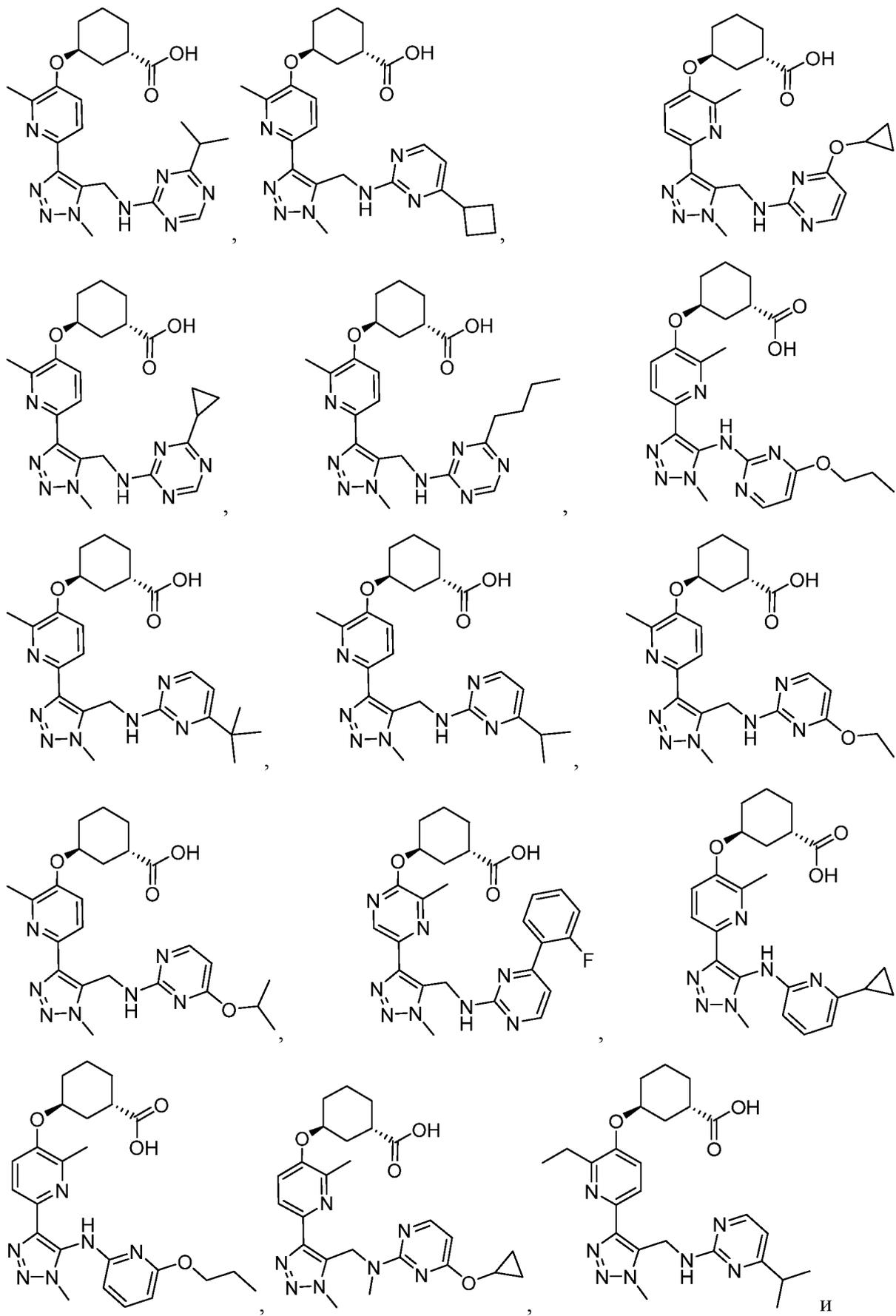
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

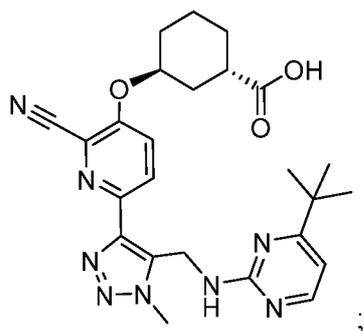


или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

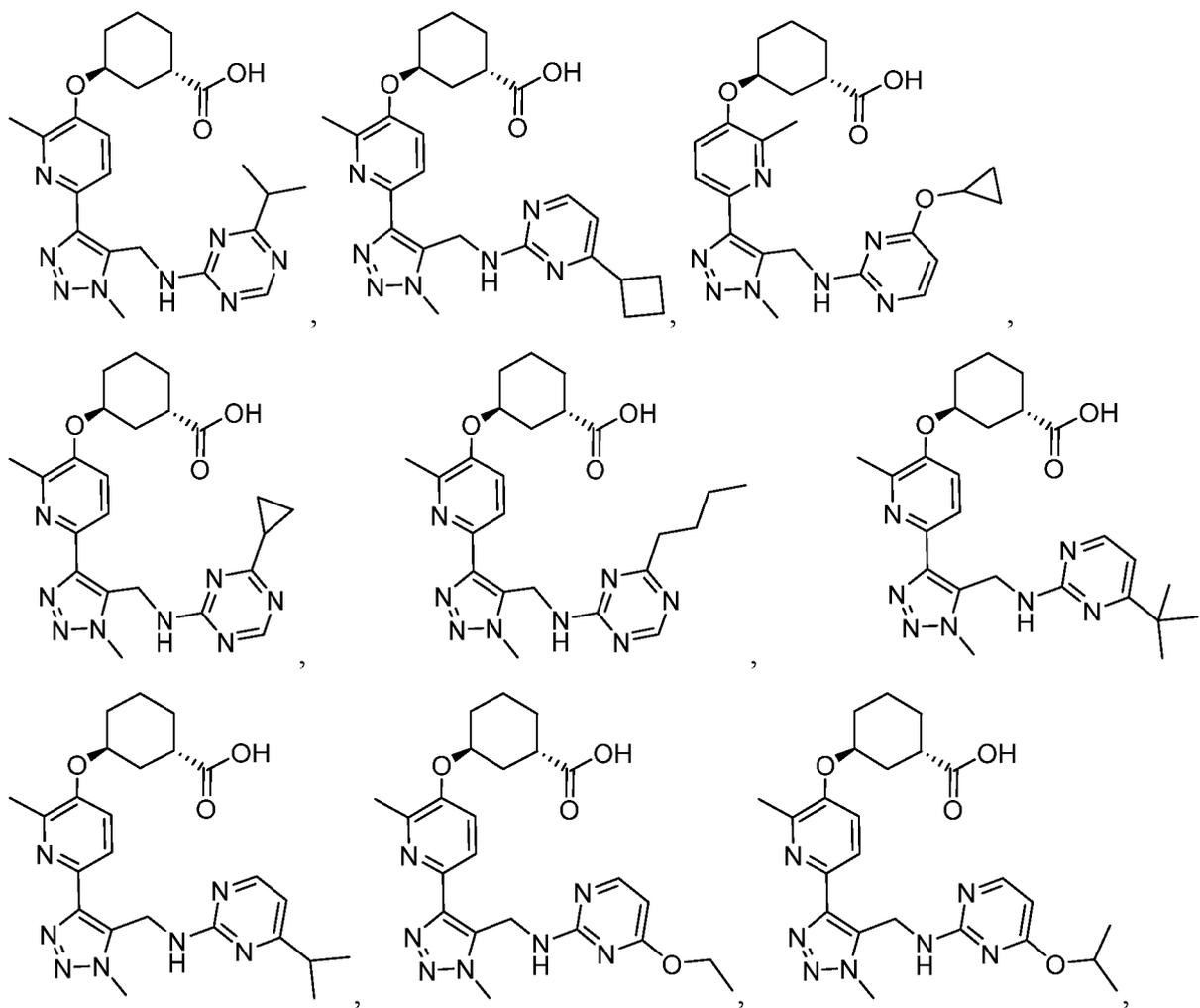


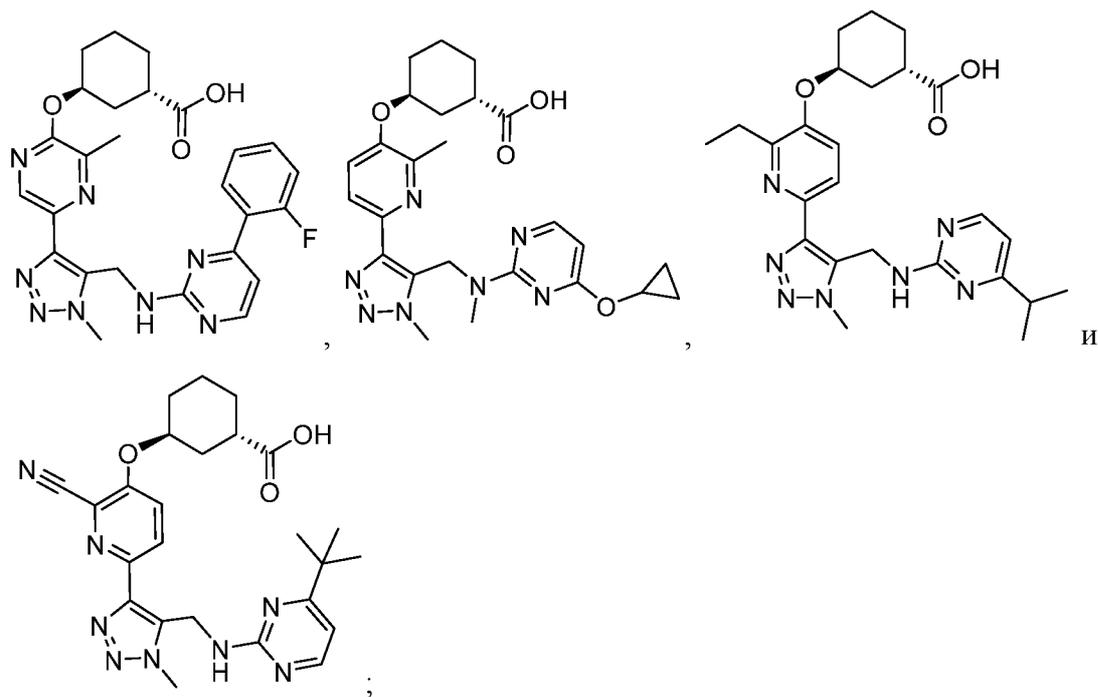
И



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

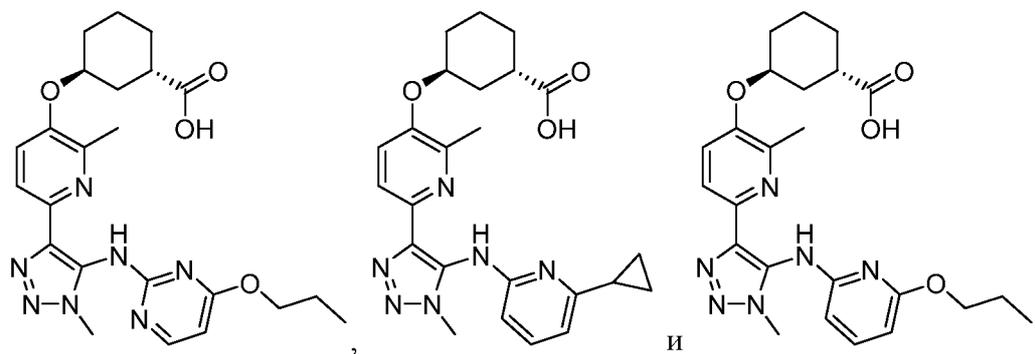
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 5000$  нМ. при использовании функционального анализа антагонистов  $LPA_1$ ; в другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 1000$  нМ; в другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 500$  нМ; в другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 200$  нМ; в другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 100$  нМ; в другом варианте осуществления

изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения  $hLPA_1 IC_{50} \leq 50$  нМ.

## II. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой антагонист по меньшей мере одного рецептора LPA. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой антагонист рецептора LPA<sub>1</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой антагонист рецептора LPA<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой антагонист рецептора LPA<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены соединения, выбранные из активных метаболитов, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов соединения формулы (I).

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

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

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к интермедиату для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительное терапевтическое средство(а).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, связанного с фиброзом, опосредованным рецептором LPA,

включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в данном документе термин «пациент» охватывает все виды млекопитающих.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA<sub>1</sub>) у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте осуществления способа заболевание, расстройство или состояние связано с патологическим фиброзом, отторжением трансплантата, злокачественным заболеванием, остеопорозом или воспалительными расстройствами. В одном варианте осуществления способа патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, почек, глаз или поджелудочной железы. В одном варианте осуществления способа заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольное жирное заболевание печени (NAFLD), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз. В одном варианте осуществления способа злокачественное заболевание представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстая кишки, желудка, яичка или щитовидной железы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата млекопитающему, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления способа фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза легких (идиопатический легочный фиброз), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), фиброза почек, острого повреждении почек, хронического заболевания почек, фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака простаты, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, рака кишечника, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза, вызванной раком боли, метастазирования опухоли, отторжения органа трансплантата, склеродермии, фиброза глаза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, сосудистого заболевания коллагена, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата млекопитающему, нуждающегося в этом.

Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно, у человека, и включает: (a) ингибирование болезненного состояния, то есть прекращение его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, то есть вызывание регресса болезненного состояния. Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» также включает защитное лечение болезненного состояния для снижения и/или минимизации риска и/или снижения риска рецидива болезненного состояния путем введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть выбраны для такой защитной терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск развития клинического заболевания по сравнению с общей популяцией. В случае защитного лечения состояния клинического заболевания могут быть представлены или могут еще не быть представлены. Защитное лечение можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение, направленное на снижение или минимизацию риска болезненного состояния у пациента, у которого еще не было клинического болезненного состояния, тогда как вторичная профилактика определяется как минимизация или уменьшение риска рецидива или повторного появления того же заболевания. или подобного клинического заболевания.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном документе. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

### III. ХИМИЯ

По всему описанию и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должна охватывать все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и тому подобного также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, полученных в них, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены обычными способами, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли данных конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль

может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и их соли могут существовать во множественных таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул, следовательно, реаранжируются. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в изобретение.

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

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

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

Используемый в данном документе термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и линейной цепью, имеющих указанное число атомов углерода. Хотя «алкил» обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил" или "C<sub>1-10</sub>-алкил" предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкильных групп. "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкилен" или "C<sub>1-10</sub>-алкилен"

предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкиленовых групп. Кроме того, например, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил» или «C<sub>1-6</sub>-алкил» обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; и «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен» или «C<sub>1-6</sub>-алкилен» обозначает алкилен, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; и «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил» или «C<sub>1-4</sub>-алкил» обозначает алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода; и «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен» или «C<sub>1-4</sub>-алкилен» обозначает алкилен, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним водородом, замещенным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, Метил-(Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и *трет*-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется «C<sub>0</sub> алкил» или «C<sub>0</sub> алкилен», он предназначен для обозначения прямой связи. Кроме того, термин «алкил» сам по себе или как часть другой группы, такой как алкиламино, галогеналкил, гидроксипалкил, аминокпалкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил и галогеналкокси, может представлять собой алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 10 атомов углерода.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, такой как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, который присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкокси-группу (например, -OCH<sub>3</sub> и т.д.), алкиламино (например, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т. д.) или тиоалкильную группу (например, -SCH<sub>3</sub>). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, простой алкиловый эфир (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> и т. д.), алкиламиноалкил (например, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т.д.) или простой алкиловый тиоэфир (например, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксипалкильную группу (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), аминокпалкильную группу (например, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) или алкилтиольную группу (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей с линейной или разветвленной конфигурацией, имеющих указанное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке на протяжении цепи. В то время как «алкенил» обозначает одновалентный радикал, «алкенилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил» или «C<sub>2-6</sub>-алкенил» (или алкенилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термин «алкинил» или «алкинилен» предназначен для включения углеводородных цепей линейной или разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке на протяжении цепи. В то время как «алкинил» обозначает одновалентный радикал, «алкинилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил» или «C<sub>2-6</sub>-алкинил» (или алкинилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкинильных групп; таких как этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в данном документе термин «арилалкил» (он же аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или sp<sup>3</sup>-атомом углерода, заменен на арильный, гетероарильный, карбоциклильный или гетероциклильный радикал, соответственно. Типичные арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, например, алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «бензил», как он используется в настоящем описании, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где

указанная фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  и  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ . «Бензил» также может быть представлен формулой «Вп».

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -О-алкильной группе. Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси» или «С<sub>1-6</sub>-алкокси» (или алкилокси) предназначен для включения С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> и С<sub>6</sub> алкоксигрупп. Пример алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и *трет*-бутокси. Подобным образом, «низший алкилтио», «алкилтио», «тиоалкокси», «арилтио» или «аралкилтио» представляет алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин «алканоил» или «алкилкарбонил», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен фрагментом алкил-C(O)-. Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) предназначен для включения С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> и С<sub>6</sub>-алкил-C(O)-групп

Термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к алкилу или аминогруппе, связанной с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ , тогда как сульфонамид может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ . R' представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил; и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к аминогруппе, связанной с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-$ , и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определяется как  $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c2}$ , где R<sup>c1</sup> и R<sup>c2</sup>, каждый независимо, представляют собой H или С<sub>1-6</sub>-алкил; или альтернативно, R<sup>c1</sup> и R<sup>c2</sup>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют от 3 до 8-членное гетероциклическое

кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидроксил, amino, оксо, C<sub>1-6</sub>-алкила, алкокси и aminoалкила. Когда R<sup>c1</sup> или R<sup>c2</sup> (или оба из них) представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, aminoгруппу также можно назвать алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, без ограничения, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и тому подобное. В одном варианте осуществления amino представляет собой –NH<sub>2</sub>.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на aminoгруппу. Например, аминоалкил может быть представлен N(R<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>)-алкиленом. Термин «C<sub>1-6</sub>» или «C<sub>1-6</sub>» аминоалкил» (или аминоалкил) включают C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> аминоалкильные группы.

Термин «галоген» или «гало», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными.

«Галогеналкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с линейной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более атомами галогена. «C<sub>1-6</sub>-галогеналкил» или «C<sub>1-6</sub>-галогеналкил» (или галогеналкил) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> галогеналкильных групп. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила включают также «фторалкил», который включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с линейной цепью, имеющие определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора. Используемый в данном документе термин «полигалогеналкил» относится к «алкильной» группе, определенной выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как, например, полифторалкил, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, «C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси» или «C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси» предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> галогеналкоксигрупп. Примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Другие Примеры галогеналкокси также включают «фторалкокси», который представляет собой

фторалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Подобным образом, «галогеналкилтио» или «тиогалоалкокси» представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый здесь термин «полигалогеналкилокси» относится к «алкокси» или «алкилокси» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкокси, например,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

«Гидроксиалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с линейной, так и с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более гидроксильными (OH). «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> гидроксиалкильных групп.

Термин «циклоалкил» относится к циклизованным алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил» или «C<sub>3-7</sub>-циклоалкил» предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<sub>7</sub> циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизованным гетероалкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклогетероалкил» или «C<sub>3-7</sub>-циклогетероалкил» предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<sub>7</sub> циклогетероалкильных групп. Примеры циклогетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиазинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

Используемый в данном документе термин "карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13- членное полициклическое

(включая бициклическое или трициклическое) углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Таким образом, термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» включает, без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, фторенил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Кольцо с мостиковой связью возникает, когда один или более, предпочтительно от одного до трех атомов углерода связаны двумя несмежными атомами углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо имеет мостиковую связь, перечисленные заместители для кольца также могут присутствовать в мостиковой связи.

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



причем любая из данных групп может быть необязательно замещена от 1 до 4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксильная группа, арил, арилокси,

арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любой из алкильных заместителей.

Используемый в данном документе термин «бициклический карбоциклил» или «бициклическая карбоциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, соединенное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может присоединяться к его боковой группе через любой атом углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в данном документе, может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в данном документе термин «арил», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантранил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном варианте осуществления термин «арил» обозначает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (такие как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил» или «C<sub>6-10</sub> арил» относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, «арил», «C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил» или «C<sub>6-10</sub> арил» или «ароматический остаток» может быть незамещен или замещен от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп, выбранными из -OH, -OCH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H и -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Используемый в данном документе термин «бензил» относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 групп, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H и CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Используемый в данном описании термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое определенное выше гетероциклическое кольцо является конденсированным с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть, термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (то есть  $N \rightarrow O$  и  $S(O)_p$ , где  $p$  равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или не замещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если они определены). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что обеспечивает стабильную структуру. Гетероциклические кольца, описанные в данном документе, могут быть замещенными при атоме углерода или при атоме азота, если полученное в результате соединения является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизированным. Предпочтительно, что если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры гетероциклилов включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрофинолин, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Как использовано в данном описании, термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое соединено со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным,

частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что обеспечивает стабильную структуру. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена при атоме углерода или при атоме азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Предпочтительно, что если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Кольца с внутренними мостиками также включены в определение гетероцикла. Кольцо с внутренним мостиком возникает, если один или более атомов (т.е. C, O, N или S) соединяют два не являющихся смежными атома углерода или азота. Примеры колец с внутренними мостиками включают без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с внутренним мостиком заместители в кольце также могут присутствовать на мостике.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических (включая бициклические и трициклические) ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой

заместитель, если это определено). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (то есть  $N \rightarrow O$  и  $S(O)_p$ , где  $p$  равно 0, 1 или 2).

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазоллопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазоллопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразоллопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазоллопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазоллопиридинил, хиназолинил,



Когда любой из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил используется в качестве части другой группы, число атомов углерода и членов кольца является таким же, как те, которые определены в самих терминах. Например, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкил, гидроксисалкил, аминоалкил, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, алкилтио и тому подобное, каждый независимо, содержит число атомов углерода, которые являются такими же, как определено для термина «алкил», например, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода и т. д. Подобным образом, каждый циклоалкокси, гетероциклилокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, аралкиламино, ариламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и тому подобное содержит кольцевые члены, которые являются такими, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероциклил», «арил» и «гетероарил», например, от 3- до 6-членный, от 4 до 7-членный, от 6- до 10-членный, от 5- до 10-членный, 5-или 6-членный и т. д.

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники, связь, указывающая на жирную линию, такую как , как используется в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники,

волнистая или волнистая связь в структурной формуле, такая как   $X'Y'$ , используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$ , и предназначена для того, чтобы представлять оба энантиомера в одной фигуре. То есть структурная формула, такая как волнистая связь, обозначает каждый из

энантиомеров в отдельности, такой как   $X'Y'$  или   $X'Y'$ , а также их рацемическую смесь. Когда волнистая или волнистая связь присоединена к двойной связи (например,  $C=C$  или  $C=N$ ), она включает *цис*- или *транс*- или *E*- и *Z*- геометрические изомеры или их смесь.

В данном документе подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные атомы кольца, не обозначая конкретную точку присоединения, то предполагаются все возможные точки, будь то через атом

углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термины «пиридирил» и «пиридил» означают 2-, 3- или 4-пиридирил; термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и так далее.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель приведен без указания того, посредством какого атома такой заместитель связан с соединением общей формулы, в том числе с неуказанными соединениями, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в данном соединении. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалист в данной области техники поймет, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически применимое соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таким как ионы натрия, калия или лития, и ионам щелочноземельных металлов, таким как магний и кальций, а также к цинку и алюминию.

Упомянутый в данном документе термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен неводородной группой при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение в результате приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой оксо (то есть =O), тогда на атоме замещаются 2 атома водорода. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (то есть в пределах) кольца. Кольцевые двойные связи в контексте данного документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Термин «замещенный» по отношению к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу,

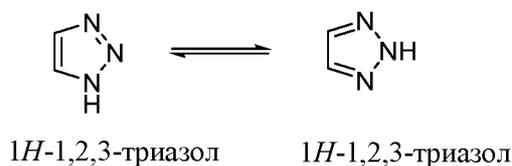
гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в которых один или более атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый независимо, замещены одним или более неводородным заместителем(ями).

В случаях, где присутствуют атомы азота (например, амины) на соединениях по настоящему изобретению, они могут быть превращены в N-оксиды обработкой с окисляющим веществом (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) для получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, рассматриваются указанные и заявленные атомы азота, охватывающие как указанный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, например, если группа, как показано, замещена 0, 1, 2 или 3 группами R, то указанная группа будет незамещенной, когда она замещена 0 группой R или будет замещена до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбран из определения R.

Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации в результате приводят к стабильным соединениям.

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



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

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения,

аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем данного изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируется путем получения его кислых или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты с от 1 до 4 атомами углерода, например, уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном в качестве хлоруксусной кислоты, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая кислота, молочная, яблочная, винная, или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил- или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например, метил- или п-толуолсульфонокислота. Соответствующие кислотно-аддитивные соли также могут быть образованы, если желательно, с дополнительно присутствующим основным центром.

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

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

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

Кроме того, соединения формулы (I) могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного средства (то есть соединения формулы I), представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Для Примеров таких производных пролекарств см.:

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

Соединения по настоящему изобретению содержат карбоксигруппу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат пролекарствами, то есть «сложные эфиры пролекарств», путем гидролиза в организме с

получением соединений по настоящему изобретению как таковых. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1-6</sub>-алканоилокси-C<sub>1-6</sub>-алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонилокси-C<sub>1-6</sub>-алкил (например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники. «Пролекарственные сложные эфиры» могут быть получены путем взаимодействия группы карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с алкил- или ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием методик, известных специалистам в данной области техники. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники.

Приготовление пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего Примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Дейтерий имеет один протон и один нейтрон в своем ядре, и это имеет удвоенную массу обычного водорода. Дейтерий может быть представлен такими символами, как «<sup>2</sup>H» или «D». Термин «дейтерированный» в данном документе, сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замене одного или нескольких атомов водорода, которые присоединены к углероду(ам), атомом дейтерия. Изотопы углерода включают <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C.

Изотопно-меченные соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием

подходящего изотопно-меченного реагента вместо немаркированного реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, например, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами или для визуализации соединений данного изобретения, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво для того, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-гало, S(O)<sub>2</sub>H или S(O)H группу.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Данная физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Типичные сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

## СОКРАЩЕНИЯ

Сокращения, используемые в данном документе, определяются следующим образом: «1 x» однократно, «2 x» дважды, «3 x» трижды, «°C» для градусов Цельсия, «eq» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RT» для времени удержания, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрации, «RCM» для метатезиса с замыканием кольца, «sat» или «sat'd» для насыщенный, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного

избытка, «МС» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии с высоким разрешением, «ЖХ/МС» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP ВЭЖХ» для обращенно-фазовой ВЭЖХ, «ТСХ» или «тсх» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, « $nOe$ » для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, « $^1H$ » для протона, « $\delta$ » для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого, «Гц» для герц и « $\alpha$ », « $\beta$ », «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, хорошо известные специалисту в данной области техники.

|                    |  |
|--------------------|--|
| Me                 | метил  |
| Et                 | этил   |
| Pr                 | пропил   |
| <i>i</i> -Pr       | изопропил  |
| Bu                 | бутил  |
| <i>i</i> -Bu       | изобутил   |
| <i>t</i> -Bu       | <i>трет</i> -бутил   |
| Ph                 | фенил  |
| Bn                 | бензил   |
| Вос или ВОС        | <i>трет</i> -бутилоксикарбонил   |
| Вос <sub>2</sub> О | ди- <i>трет</i> -бутил-бутилдикарбонат   |
| ACN                | ацетонитрил  |
| AcOH или HOAc      | уксусная кислота   |
| AlCl <sub>3</sub>  | хлорид алюминия  |
| AIBN               | азобисизобутиронитрил  |
| BBr <sub>3</sub>   | трибромид бора   |
| BCl <sub>3</sub>   | трихлорид бора   |
| ВЕМР               | 2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин |
| ВОР реагент        | бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино) фосфоний гексафторфосфат                 |
| Реагент Бургесса   | 1-метокси-М-триэтиламмониосульфонил-метанимидат                                  |

|   |   |
|---|---|
| CBz                                     | карбобензилокси   |
| DCM или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | дихлорметан   |
| CH <sub>3</sub> CN или ACN              | ацетонитрил   |
| CDCl <sub>3</sub>                       | дейтерированный хлороформ   |
| CHCl <sub>3</sub>                       | хлороформ   |
| mCPBA или m-CPBA                        | <i>мета</i> -хлорпербензойная кислота   |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>         | карбонат цезия  |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>                    | ацетат меди (II)  |
| Cy <sub>2</sub> NMe                     | N-циклогексил-N-метилциклогексанамин  |
| DBU                                     | 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен   |
| DCE                                     | 1,2-дихлорэтан  |
| DCM                                     | дихлорметан   |
| DEA                                     | диэтиламин  |
| Десс-Мартин                             | 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бенизидоксол-3-(1H)-он   |
| DIC или DIPCDI                          | диизопропилкарбодиимид  |
| DI EA, DIPEA или основание Хунига       | диизопропилэтиламин   |
| DMAP                                    | 4-диметиламинопиридин   |
| DME                                     | 1,2-диметоксиэтан   |
| DMF                                     | диметилформамид   |
| DMSO                                    | диметилсульфоксид   |
| cDNA                                    | комплиментарная ДНК   |
| Dppp                                    | ( <i>R</i> )-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан  |
| DuPhos                                  | (+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-диэтилфосфолано)бензол  |
| EDC                                     | <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид   |
| EDCI                                    | <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид   |
| EDTA                                    | этилендиаминтетрауксусная кислота   |
| ( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)            | (+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родий(I) трифторметансульфонат |
| Et <sub>3</sub> N или TEA               | триэтиламин   |
| EtOAc                                   | этилацетат  |
| Et <sub>2</sub> O                       | диэтиловый эфир   |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| EtOH                            | этанол   |
| GMF                             | стеклянный микроволоконный фильтр  |
| Граббс (II)                     | (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор<br>(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений |
| HCl                             | соляная кислота  |
| HATU                            | O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат                                    |
| HEPES                           | 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота  |
| Hex                             | гексаны  |
| HOBT или HOBT                   | 1-гидроксibenзотриазол   |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | перекись водорода  |
| IBX                             | 2-йодоксибензойная кислота   |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | серная кислота   |
| Реактив Джонса                  | CrO <sub>3</sub> в водной H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2 M   |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | карбонат калия   |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | калий фосфат двухосновный  |
| KOAc                            | ацетат калия   |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>  | фосфат калия   |
| LAH                             | алюмогидрид лития  |
| LG                              | замещаемая группа  |
| LiOH                            | гидроксид лития  |
| MeOH                            | метанол  |
| MgSO <sub>4</sub>               | сульфат магния   |
| MsOH или MSA                    | метилсульфоновая кислота/метансульфоновая кислота  |
| NaCl                            | хлорид натрия  |
| NaNH                            | гидрид натрия  |
| NaHCO <sub>3</sub>              | бикарбонат натрия  |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | карбонат натрия  |
| NaOH                            | гидроксид натрия   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> | сульфит натрия   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | сульфат натрия   |
| NBS                             | N-бромсукцинимид   |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| NCS                                | N-хлорсукцинимид   |
| NH <sub>3</sub>                    | аммиак   |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | хлорид аммония   |
| NH <sub>4</sub> OH                 | гидроксид аммония  |
| NH <sub>4</sub> COOH               | формиат аммония  |
| NMM                                | N-метилморфолин  |
| OTf                                | трифлат или трифторметансульфонат                        |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)                    |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | ацетат палладия(II)                                      |
| Pd/C                               | палладий на угле   |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-<br>бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) |
| Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>   | трифенилфосфин дихлорид                                  |
| PG                                 | защитная группа  |
| POCl <sub>3</sub>                  | оксихлорид фосфора                                       |
| PPTS                               | пиридиния п-толуолсульфонат                              |
| i-PrOH или IPA                     | изопропанол  |
| PS                                 | полистирол   |
| RT или rt                          | комнатная температура                                    |
| SEM-Cl                             | 2-(триметисилил)этоксиметил хлорид                       |
| SiO <sub>2</sub>                   | оксид кремния  |
| SnCl <sub>2</sub>                  | хлорид олова (II)  |
| TBAF                               | тетра- <i>n</i> -бутиламмонийфторид                      |
| TBAI                               | тетра- <i>n</i> -бутиламмоний иодид                      |
| TFA                                | трифторуксусная кислота                                  |
| THF                                | тетрагидрофуран  |
| THP                                | Тетрагидропиран  |
| TMSCHN <sub>2</sub>                | Триметилсилилдиазометан                                  |
| TMSCH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>  | Триметилсилилметилазид                                   |
| T3P                                | ангидрид пропанфосфоновой кислоты                        |
| TRIS                               | трис(гидроксиметил)аминометан                            |
| pTsOH                              | п-толуолсульфокислота                                    |

#### IV. БИОЛОГИЯ

Лизофосфолипиды являются биоактивными липидными медиаторами, происходящими из мембран. Лизофосфолипиды включают, но не ограничиваются ими, лизофосфатидиновую кислоту (1-ацил-2-гидрокси-*sn*-глицеро-3-фосфат; LPA), сфингозин-1-фосфат (S1P), лизофосфатидилхолин (LPC) и сфингозилфосфорилхолин (SPC). Лизофосфолипиды влияют на основные клеточные функции, которые включают клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, миграцию, адгезию, инвазию и морфогенез. Данные функции влияют на многие биологические процессы, которые включают нейрогенез, ангиогенез, заживление ран, иммунитет и канцерогенез.

LPA действует через наборы специфических связанных с G-белком рецепторов (GPCR), аутокринным и паракринным способом. Связывание LPA с ее родственными GPCR (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) активирует внутриклеточные сигнальные пути для создания разнообразных биологических ответов.

Лизофосфолипиды, такие как LPA, являются видами липидов, представленными в меньшем количестве по сравнению с их основными фосфолипидными аналогами (например, фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином и сфингомиелином). LPA играет роль биологической эффекторной молекулы и выполняет разнообразные физиологические действия, такие как, но не ограничиваясь ими, воздействие на кровяное давление, активация тромбоцитов и сокращение гладких мышц, а также различные клеточные эффекты, которые включают рост клеток, округление клеток, ретракцию нейритов, образование актинового стресса и миграцию клеток. Эффекты LPA преимущественно опосредованы рецепторами.

Активация рецепторов LPA (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) с помощью LPA опосредует ряд последующих сигнальных каскадов. Они включают, но не ограничиваются этим, активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), ингибирование/активацию аденилатциклазы (АС), активацию фосфолипазы С (PLC)/мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, высвобождение арахидоновой кислоты, активацию Akt/ПКВ и активацию малых GTPаз (гуанизинтрифосфатазы, ГТФазы), Rho, ROCK, Rac и Ras. Другие пути, на которые влияет активация рецептора LPA, включают, но не ограничиваются ими, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), 42/GTP-связывающий белок (Cdc42) цикла клеточного деления, протоонкогенную серин/треонин-протеинкиназу Raf (с-RAF), протоонкогенную тирозинпротеинкиназу Src (с-src), внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (ERK), киназу с фокальной адгезией (ФАК), фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), гликогенсинтазакиназу

3b (GSK3b), c-jun аминоконцевую киназу (JNK), MEK, легкую цепь миозина II (MLC II), ядерный фактор kB (NF-kB), активацию рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) протеинкиназу A (PKA), протеинкиназу C (PKC), gas-связанный субстрат 1 ботулинического токсина C3 (RAC1). Фактический путь и реализованная конечная точка зависят от ряда переменных, которые включают использование рецептора, тип клетки, уровень экспрессии рецептора или сигнального белка и концентрацию LPA. Почти все клетки, ткани и органы млекопитающих коэкспрессируют несколько подтипов рецепторов LPA, что указывает на то, что рецепторы LPA сигнализируют кооперативным образом. LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> имеют высокое сходство аминокислотных последовательностей.

LPA продуцируется из активированных тромбоцитов, активированных адипоцитов, нейрональных клеток и клеток других типов. Сывороточная LPA продуцируется множественными ферментативными путями, которые включают моноацилглицеролкиназу, фосфолипазу A<sub>1</sub>, секреторную фосфолипазу A<sub>2</sub> и лизофосфолипазу D (lysoPLD), включая аутоаксин. Несколько ферментов участвуют в деградации LPA: лизофосфолипаза, липидфосфатфосфатаза и LPA-ацилтрансфераза, такая как эндофилин. Концентрации LPA в сыворотке человека оцениваются в от 1 до 5 мкМ. LPA сыворотки связана с альбумином, липопротеинами низкой плотности или другими белками, которые, возможно, защищают LPA от быстрой деградации. В природе встречаются молекулярные частицы LPA с различной длиной и насыщенностью ацильной цепи, включая 1-пальмитоил (16:0), 1-пальмитолеил (16:1), 1-стеароил (18:0), 1-олеил (18:1) 1-линолеил (18:2) и 1-арахидонил (20:4) LPA. Представленная в меньшем количестве алкил-LPA обладает биологической активностью, сходной с ацил-LPA, и различные виды LPA активируют подтипы рецепторов LPA с различной эффективностью.

### **LPA-РЕЦЕПТОРЫ**

LPA<sub>1</sub> (ранее называемый VZG-1/EDG-2/mgsc1.3) связывается с тремя типами G-белков: G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> и G<sub>12/13</sub>. Посредством активации данных G-белков LPA индуцирует ряд клеточных ответов через LPA<sub>1</sub>, включая, но не ограничиваясь этим: клеточную пролиферацию, активацию элемента сывороточного ответа (SRE), активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), ингибирование аденилатциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC), мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, активацию Akt и активацию Rho.

Обширная экспрессия LPA<sub>1</sub> наблюдается у взрослых мышей с явным присутствием в яичках, мозге, сердце, легком, тонкой кишке, желудке, селезенке, тимусе и скелетных мышцах. Точно так же ткани человека также экспрессируют LPA<sub>1</sub>; он присутствует в мозге, сердце, легких, плаценте, толстой кишке, тонкой кишке, простате, яичке, яичнике, поджелудочной железе, селезенке, почках, скелетных мышцах и тимусе.

LPA<sub>2</sub> (EDG-4) также связывается с тремя типами G-белков, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> и G<sub>12/13</sub>, для опосредования LPA-индуцированной клеточной передачи сигналов. Экспрессия LPA<sub>2</sub> наблюдается в яичках, почках, легких, тимусе, селезенке и желудке взрослых мышей, а также в яичках, поджелудочной железе, предстательной железе, тимусе, селезенке и лейкоцитах периферической крови человека. Экспрессия LPA<sub>2</sub> активируется в различных линиях раковых клеток, и наблюдались несколько транскрипционных вариантов LPA<sub>2</sub> человека с мутациями в 3'-нетранслируемой области. Целевая делеция LPA<sub>2</sub> у мышей не показала каких-либо явных фенотипических отклонений, но продемонстрировала значительную потерю нормальной передачи сигналов LPA (например, активации PLC, мобилизации Ca<sup>2+</sup> и образования стрессовых волокон) в первичных культурах фибробластов эмбриона мыши (mouse embryonic fibroblasts (MEF)). Создание *lpa1(-/-) lpa2(-/-)* мышей с двойным нокаутом выявило, что многие LPA-индуцированные ответы, которые включают пролиферацию клеток, ингибирование АС, активацию PLC, мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, активацию JNK и Akt и образование стрессовых волокон, отсутствуют или сильно снижаются при MEF с двойным нокаутом. Все данные ответы, за исключением ингибирования АС (ингибирование АС почти отменено в MEF LPA<sub>1</sub> (-/-)), только частично затрагиваются в MEF с LPA<sub>1</sub> (-/-) или в MEF с LPA<sub>2</sub> (-/-). LPA<sub>2</sub> способствует нормальным LPA-опосредованным сигнальным ответам, по меньшей мере, в некоторых типах клеток (Choi *et al.*, *Biochemica et Biophysica Acta* 2008, 1781, p531-539).

LPA<sub>3</sub> (EDG-7) отличается от LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>2</sub> своей способностью связываться с G<sub>i/o</sub> и G<sub>q</sub>, но не с G<sub>12/13</sub>, и гораздо менее чувствителен к разновидностям LPA с насыщенными ацильными цепями. LPA<sub>3</sub> может опосредовать передачу сигналов, индуцированную плейотропной LPA, которая включает активацию PLC, мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, ингибирование/активацию АС и активацию MAPK. Сверхэкспрессия LPA<sub>3</sub> в клетках нейробластомы приводит к удлинению нейритов, тогда как избыточная экспрессия LPA<sub>1</sub> или LPA<sub>2</sub> приводит к ретракции нейритов и округлению клеток при стимуляции LPA. Экспрессия LPA<sub>3</sub> наблюдается в яичках взрослых мышей, почках, легких, тонкой кишке,

сердце, тимусе и мозге. У людей он обнаруживается в сердце, поджелудочной железе, простате, яичке, легком, яичнике и мозге (лобная кора, гиппокамп и миндалина).

LPA<sub>4</sub> (p2Y<sub>9</sub>/GPR23) имеет дивергентную последовательность по сравнению с LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> с более близким сходством с рецептором фактора активации тромбоцитов (PAF). LPA<sub>4</sub> обеспечивает LPA-индуцированную мобилизацию Ca<sup>2+</sup> и накопление cAMP и функциональное связывание с G-белком G<sub>s</sub> для активации AC, а также связывание с другими G-белками. Ген LPA<sub>4</sub> экспрессируется в яичнике, поджелудочной железе, тимусе, почках и скелетных мышцах.

LPA<sub>5</sub> (GPR92) является членом пуринокластера белков GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA<sub>4</sub>. LPA<sub>5</sub> экспрессируется в сердце, плаценте, селезенке, мозге, легких и кишечнике человека. LPA<sub>5</sub> также показывает очень высокую экспрессию в CD8<sup>+</sup> лимфоцитарном отделе желудочно-кишечного тракта.

LPA<sub>6</sub> (p2y5) является членом пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA<sub>4</sub>. LPA<sub>6</sub> представляет собой рецептор LPA, связанный с сигнальными путями G12/13-Rho, и экспрессируется во внутренних корневых оболочках волосяных фолликулов человека.

## **Иллюстративная биологическая активность**

### **Заживление раны**

Нормальное заживление раны происходит посредством высоко скоординированной последовательности событий, в которых клеточные, растворимые факторы и компоненты матрицы действуют совместно для восстановления повреждения. Реакция на заживление может быть описана как происходящая в четырех широких пересекающихся фазах: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Многие факторы роста и цитокины высвобождаются в области раны, чтобы инициировать и поддерживать процессы заживления ран.

При ранении поврежденные кровеносные сосуды активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты играют ключевую роль в последующих процессах репарации, высвобождая биоактивные медиаторы, которые вызывают пролиферацию клеток, миграцию клеток, свертывание крови и ангиогенез. LPA представляет собой один из таких медиаторов, который высвобождается из активированных тромбоцитов; данное событие вызывает агрегацию тромбоцитов наряду с митогенными/миграционными эффектами, оказываемыми на окружающие клетки, такие как эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц, фибробласты и кератиноциты.

Местное применение LPA к кожным ранам у мышей способствует процессам репарации (закрытию раны и увеличению толщины неэпителиальных клеток) за счет увеличения пролиферации/миграции клеток без воздействия на вторичное воспаление.

Активация дермальных фибробластов с помощью факторов роста и цитокинов приводит к их последующей миграции из краев раны в предварительной матрикс, образованный сгустком фибрина, после чего фибробласты пролиферируют и начинают восстановление дермы путем секреции и организации характерного кожного внеклеточного матрикса (extracellular matrix (ECM)). Увеличивающееся количество фибробластов в ране и непрерывное осаждение ECM усиливают жесткость матрикса, применяя малые тяговые силы к вновь образованной грануляционной ткани. Увеличение механического напряжения в сочетании с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) индуцирует экспрессию  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) и последующее превращение фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты облегчают ремоделирование грануляционной ткани за счет сокращения миофибробластов и производства компонентов ECM.

LPA регулирует многие важные функции фибробластов в заживлении ран, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сокращение. Пролiferация фибробластов необходима для заживления ран, чтобы заполнить открытую рану. Напротив, фиброз характеризуется интенсивной пролиферацией и накоплением миофибробластов, которые активно синтезируют ECM и провоспалительные цитокины. LPA может увеличивать или подавлять пролиферацию типов клеток, важных для заживления ран, таких как эпителиальные и эндотелиальные клетки (EC), макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Роль LPA<sub>1</sub> в LPA-индуцированной пролиферации была подтверждена тем наблюдением, что LPA-стимулированная пролиферация фибробластов, выделенных у мышей с нулевым уровнем рецептора LPA<sub>1</sub>, была ослаблена (Mills *et al*, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 582-591). LPA вызывает изменения цитоскелета, которые являются неотъемлемой частью адгезии, миграции, дифференцировки и сокращения фибробластов.

### **Фиброз**

Повреждение ткани инициирует сложную серию реакций заживления ран хозяина; в случае успеха данные реакции восстанавливают нормальную структуру и функцию ткани. В противном случае данные реакции могут привести к фиброзу тканей и потере функции.

Для большинства органов и тканей развитие фиброза включает в себя множество событий и факторов. Молекулы, вовлеченные в развитие фиброза, включают белки или пептиды (профибротические цитокины, хемокины, металлопротеиназы и т. д.) и фосфолипиды. Фосфолипиды, участвующие в развитии фиброза, включают фактор активации тромбоцитов (PAF), фосфатидилхолин, сфингозин-1-фосфат (S1P) и лизофосфатидную кислоту (LPA).

Ряд мышечных дистрофий характеризуется прогрессирующей слабостью и истощением мускулатуры, а также обширным фиброзом. Было показано, что LPA-обработка культивируемых миобластов индуцирует значительную экспрессию фактора роста соединительной ткани (connective tissue growth factor (CTGF)). CTGF затем индуцирует экспрессию коллагена, фибронектина и интегрина и вызывает дедифференцировку данных миобластов. Обработка различных типов клеток с помощью LPA индуцирует воспроизводимую и индуцируемую на высоком уровне индукцию CTGF (J.P. Pradere, *et al.*, LPA<sub>1</sub> receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18 (2007) 3110–3118; N. Wiedmaier, *et al.*, *Int J Med Microbiol*; 298(3-4):231-43, 2008). CTGF представляет собой профибротический цитокин, передающий сигналы далее, параллельно с TGFβ.

Было обнаружено, что экспрессия CTGF эпителиальными клетками десны, которые участвуют в развитии фиброматоза десны, усугубляется обработкой LPA (A. Kantarci, *et al.*, *J. Pathol.* 210 (2006) 59–66).

LPA связан с прогрессированием фиброза печени. *In vitro*, LPA вызывает пролиферацию звездчатых клеток и гепатоцитов. Данные активированные клетки являются основным типом клеток, ответственных за накопление ECM в печени. Кроме того, уровни LPA в плазме повышаются во время CCl<sub>4</sub>-вызванного фиброза печени у грызунов или при фиброзе печени, вызванном вирусом гепатита С у людей (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level и serum аутоксина activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.* 81 (2007) 1009–1015; N.Watanabe, *et al.*, *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2007) 616–623).

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

LPA связан с сердечными заболеваниями и ремоделированием миокарда. Уровни LPA в сыворотке повышаются после инфаркта миокарда у пациентов, и LPA

стимулирует пролиферацию фибробластов сердца и выработку коллагена у крыс (*Chen et al. FEBS Lett.* 2006 Aug 21;580(19):4737-45).

### **Легочный фиброз**

Аберрантные реакции в процессе заживления ран при повреждениях легких способствуют патогенезу фиброзных заболеваний легких. Фиброзные заболевания легких, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF), связаны с высокой заболеваемостью и смертностью.

LPA является важным медиатором рекрутирования фибробластов при фиброзе легких. LPA и LPA<sub>1</sub> играют ключевые патогенные роли при легочном фиброзе. Хемоаттрактантная активность фибробластов играет важную роль в легких у пациентов с легочным фиброзом. Профибротические эффекты стимуляции LPA<sub>1</sub>-рецептора объясняются опосредованной LPA<sub>1</sub>-рецептором утечкой из сосудов и усилением рекрутирования фибробластов, в обоих случаях профибротическими явлениями. Путь LPA-LPA<sub>1</sub> играет роль в обеспечении миграции фибробластов и утечки из сосудов при IPF. Конечный результат представляет собой аберрантный процесс заживления, который характеризует данное фиброзное состояние.

Рецептор LPA<sub>1</sub> представляет собой рецептор LPA, наиболее высоко экспрессируемый на фибробластах, полученных от пациентов с IPF. Кроме того, BAL, полученный от пациентов с IPF, индуцировал хемотаксис фибробластов легких плода человека, который блокировался двойным антагонистом Ki16425 рецептора LPA<sub>1</sub>-LPA<sub>3</sub>. На экспериментальной модели мышей с повреждением легких, вызванным блеомицином, было показано, что уровни LPA были высокими в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с неэкспонированными контролями. Мыши, нокаутированные по LPA<sub>1</sub>, защищены от фиброза после воздействия блеомицина, накопление фибробластов и утечка из сосудов понижены. У людей с IPF высокие уровни LPA наблюдались в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению со здоровыми контролями. Повышенная хемотаксическая активность фибробластов в данных образцах ингибировалась Ki16425, что указывает на то, что миграция фибробластов опосредована сигнальным путем рецептора(ов) LPA-LPA (Tager *et al. Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

Сигнальный путь LPA-LPA<sub>1</sub> имеет решающее значение для рекрутирования фибробластов и утечки из сосудов при фиброзе легких.

Активация латентного TGF- $\beta$   $\alpha$ v $\beta$ 6-интегрином играет критическую роль в развитии повреждения легких и фиброза (*Munger et al. Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA индуцирует  $\alpha$ v $\beta$ 6-опосредованную активацию TGF- $\beta$  на эпителиальных клетках легких

человека (*Xu et al. Am. J. Pathology*, **2009**, *174*, 1264-1279). LPA-индуцированная  $\alpha\upsilon\beta$ -опосредованная активация TGF- $\beta$  опосредуется рецептором LPA<sub>2</sub>. Экспрессия LPA<sub>2</sub>-рецептора увеличивается в эпителиальных клетках и мезенхимных клетках в областях легкого фиброза у пациентов с IPF по сравнению с нормальной тканью легкого у человека. Сигнальный путь LPA-LPA<sub>2</sub> способствует активации пути TGF- $\beta$  в легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют LPA<sub>2</sub>, проявляют эффективность при лечении фиброза легких. В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют как LPA<sub>1</sub>, так и LPA<sub>2</sub>, показывают улучшенную эффективность при лечении фиброза легких по сравнению с соединениями, которые ингибируют только LPA<sub>1</sub> или LPA<sub>2</sub>.

Было показано, что антагонист LPA<sub>1</sub> BMS-986020 значительно снижает частоту снижения FVC (принудительной жизненной емкости) в 26-недельном клиническом исследовании у пациентов с IPF (*Palmer et al., Chest*, **2018**, *154*, 1061-1069).

### **Фиброз почек**

LPA и LPA<sub>1</sub> участвуют в этиологии фиброза почек. LPA оказывает влияние как на пролиферацию, так и на сокращение клубочковых мезангиальных клеток и, таким образом, участвует в пролиферативном гломерулонефрите (*C.N. Inoue, et al., Clin. Sci. (Colch.)* **1999**, *96*, 431-436). На животной модели почечного фиброза [односторонняя обструкция мочеточника (unilateral ureteral obstruction (UUO))] было обнаружено, что рецепторы LPA почек экспрессируются в базальных условиях с порядком экспрессии LPA<sub>2</sub>>LPA<sub>3</sub>=LPA<sub>1</sub>>>LPA<sub>4</sub>. Данная модель ускоренно имитирует развитие почечного фиброза, включая почечное воспаление, активацию фибробластов и накопление внеклеточного матрикса в тубулоинтерстиции. UUO значительно индуцировал экспрессию LPA<sub>1</sub>-рецептора. Это происходило параллельно с продукцией LPA в почках (увеличение в 3,3 раза) в кондиционированных средах из почечных эксплантов. В противоположных боковых почках не было значительных изменений в высвобождении LPA и экспрессии LPA-рецепторов. Данный факт показывает, что предварительное условие для действия LPA при фиброзе выполнено: продуцирование лиганда (LPA) и индукция одного из его рецепторов (рецептор LPA<sub>1</sub>) (*JP Pradere et al., Biochimica et Biophysica Acta*, **2008**, *1781*). 582-587).

У мышей, у которых нокаутирован рецептор LPA<sub>1</sub> (LPA<sub>1</sub> (-/-)), развитие почечного фиброза значительно ослаблено. Мыши с UUO, получавшие антагонист LPA-рецептора Ki16425, очень напоминали профиль мышей LPA<sub>1</sub> (-/-).

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

Обработка с LPA линии эпителиальных почечных клеток мыши, МСТ, индуцировала быстрое увеличение экспрессии профибротического цитокина CTGF. CTGF играет решающую роль в УУО-индуцированном тубулоинтерстициальном фиброзе (ТИФ) и участвует в профибротической активности TGF $\beta$ . Данная индукция была почти полностью подавлена совместной обработкой с антагонистом LPA-рецептора Ki16425. В одном аспекте профибротическая активность LPA в почках представляет собой результат прямого действия LPA на клетки почек, включая индукцию CTGF.

### **Фиброз печени**

LPA участвует в заболеваниях печени и фиброзе печени. Уровни LPA в плазме и аутоtakсина в сыворотке (фермент, ответственный за выработку LPA) повышены у пациентов с гепатитом и на животных моделях повреждения печени в связи с повышенным фиброзом. LPA также регулирует функцию клеток печени. Рецепторы LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>2</sub> экспрессируются звездчатыми клетками печени мыши, и LPA стимулирует миграцию печеночных миофибробластов.

### **Фиброз глаза**

LPA участвует в заживлении ран в глазу. Рецепторы LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> обнаруживаются в нормальных эпителиальных клетках роговицы кролика, кератоцитах и эндотелиальных клетках, и экспрессия LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> повышается в эпителиальных клетках роговицы после повреждения.

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

LPA индуцирует образование стрессовых волокон актина в эндотелиальных и эпителиальных клетках роговицы кролика и способствует сокращению фибробластов роговицы. LPA также стимулирует пролиферацию пигментированных эпителиальных клеток сетчатки человека

### **Фиброз сердца**

LPA вовлечена в инфаркт миокарда и фиброз сердца. Уровни LPA в сыворотке повышаются у пациентов после инфаркта миокарда (МИ), и LPA стимулирует пролиферацию и выработку коллагена (фиброз) фибробластами сердца крысы. Оба рецептора LPA1 и LPA3 в высокой степени экспрессируются в сердечной ткани человека.

### **Лечение фиброза**

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения или профилактики фиброза у млекопитающего. В одном аспекте соединение формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения фиброза органа или ткани у млекопитающего. В одном аспекте обеспечивается способ профилактики состояния фиброза у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему с риском развития одного или нескольких состояний фиброза терапевтически эффективного количества соединения формул (I) или его фармацевтически приемлемой соли, В одном аспекте млекопитающее подвергалось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани. В одном аспекте млекопитающее подвергалось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза легких, печени или почек. В одном аспекте млекопитающее имеет генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему, чтобы предотвратить или минимизировать образование рубцов после повреждения. В одном аспекте повреждение включает хирургическое вмешательство.

Термины «фиброз» или «фиброзное расстройство», используемые в данном документе, относятся к состояниям, которые связаны с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным привлечением фибробластов и включают, но не ограничиваются ими, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, опорно-двигательный аппарат и желудочно-кишечный тракт.

Типичные заболевания, расстройства или состояния, которые включают фиброз, включают, но не ограничиваются ими: заболевания легких, связанные с фиброзом, например, идиопатический легочный фиброз, фиброз легких, вторичный по отношению к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит,

склеродермия, волчанка, криптогенный фиброзирующий альвеолит, радиационно-индуцированный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), склеродермия, хроническая астма, силикоз, индуцированный асбестом фиброз легких или плевры, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включая индуцированный бактериальной пневмонией, индуцированный повреждением, индуцированный вирусной пневмонией, индуцированный вентилированием легких, индуцированный нелегочным сепсисом и индуцированный аспирацией); Хронические нефропатии, связанные с повреждением/фиброзом (фиброз почки), например, гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, диабет, гломерулярный нефрит, очаговый сегментарный гломерулярный склероз, нефропатия IgA, гипертония, аллотрансплантат и Альпорт; Фиброз кишечника, например, склеродермия и радиационно-индуцированный фиброз кишечника; Фиброз печени, например, цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз, инфекция или вирусный фиброз печени (например, хроническая инфекция HCV) и аутоиммунный гепатит; Фиброз головы и шеи, например, вызванный излучением; Рубцевание роговицы, например, LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis, лазерный кератомилез in situ), трансплантация роговицы и трабекулэктомия; Гипертрофические рубцы и келоиды, например, вызванные ожогом или хирургические; и другие фиброзные заболевания, например саркоидоз, склеродермия, повреждение/фиброз спинного мозга, миелофиброз, сосудистый рестеноз, атеросклероз, артериосклероз, гранулематоз Вегенера, смешанное заболевание соединительной ткани и болезнь Пейрони.

В одном аспекте млекопитающее, страдающее от одного из следующих неограничивающих типичных заболеваний, нарушений или состояний, получит пользу от терапии с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью: атеросклероз, тромбоз, болезнь сердца, васкулит, образование рубцовой ткани, рестеноз, флебит, COPD (chronic obstructive pulmonary disease, хроническая обструктивная болезнь легких), легочная гипертензия, легочный фиброз, воспаление легких, спайки кишечника, фиброз и цистит мочевого пузыря, фиброз носовых ходов, синусит, воспаление, вызванное нейтрофилами, и фиброз, опосредуемый фибробластами.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему с фиброзом органа или ткани или с предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани с одним или несколькими

другими средствами, которые используются для лечения фиброза. В одном аспекте одно или несколько средств включают кортикостероиды. В одном аспекте одно или несколько средств включают иммунодепрессанты. В одном аспекте одно или несколько средств включают антагонисты В-клеток. В одном аспекте одно или несколько средств включают утероглобин.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения дерматологических нарушений у млекопитающего. Используемый в данном документе термин «дерматологическое расстройство» относится к кожному заболеванию. Такие дерматологические расстройства включают, но не ограничиваются ими, пролиферативные или воспалительные расстройства кожи, такие как атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагенозы, псориаз, склеродермия, псориазные поражения, дерматит, контактный дерматит, экзема, крапивница, розацеа, заживление ран, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоиды, болезнь Кавасаки, розацеа, синдром Шегрена-Ларссо, крапивница. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения системного склероза.

### **Боль**

Поскольку LPA высвобождается после повреждения ткани, LPA<sub>1</sub> играет важную роль в инициации невропатической боли. LPA<sub>1</sub>, в отличие от LPA<sub>2</sub> или LPA<sub>3</sub>, экспрессируется как в ганглиях дорсальных корешков (dorsal root ganglion (DRG)), так и в нейронах дорсальных корешков. Используя антисмысловой олигодезоксинуклеотид (AS-ODN) для мышей с LPA<sub>1</sub> и с LPA<sub>1</sub>-нулевыми мышами, было обнаружено, что вызванная LPA механическая аллодиния и гипералгезия опосредована LPA<sub>1</sub>-зависимым образом. LPA<sub>1</sub> и последующая активация Rho-ROCK играют роль в инициации передачи невропатической боли. Предварительная обработка с помощью экзофермента *Clostridium botulinum* C3 (BoTXC3, ингибитор Rho) или Y-27632 (ингибитор ROCK) полностью устраняет аллодинию и гипералгезию у мышей с повреждением нерва. LPA также индуцировала демиелинизацию дорсального корешка, что было предотвращено BoTXC3. Демиелинизация дорсального корешка при повреждении не наблюдалась у LPA<sub>1</sub>-нулевых мышей или у мышей дикого типа, которым инъецировали AS-ODN. Передача сигналов с помощью LPA, по-видимому, индуцирует важные невропатические болевые маркеры, такие как протеинкиназа C $\gamma$  (PKC $\gamma$ ) и субъединица  $\alpha 2\delta 1$  управляемых напряжением кальциевых каналов (Ca $\alpha 2\delta 1$ ), в зависимости от LPA<sub>1</sub> и Rho (M. Inoue, *et*

*al.*, Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.* 10 (2004) 712–718).

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется в лечении боли у млекопитающего. В одном аспекте боль представляет собой острую боль или хроническую боль. В другом аспекте боль представляет собой невропатическую боль.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется в лечении фибромиалгии. В одном аспекте фибромиалгия возникает из-за образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных (произвольных) мышцах. Фиброз связывает ткани и подавляет кровоток, что приводит к боли.

### **Раковое заболевание**

Передача сигналов лизофосфолипидного рецептора играет роль в этиологии ракового заболевания. Лизофосфатидная кислота (LPA) и ее связанные с G-белками рецепторы (GPCR) LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и/или LPA<sub>3</sub> играют роль в развитии нескольких типов ракового заболевания. Инициирование, прогрессирование и метастазирование рака включают несколько одновременных и последовательных процессов, включая пролиферацию и рост клеток, выживание и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение чужеродных клеток в определенные клеточные слои и/или органы и стимулирование ангиогенеза. Контроль каждого из данных процессов с помощью передачи сигналов посредством LPA в физиологических и патофизиологических условиях подчеркивает потенциальную терапевтическую применимость модуляции путей передачи сигналов посредством LPA для лечения рака, особенно на уровне рецепторов LPA или ATX/lysoPLD. Аутоаксин (ATX) представляет собой прометастатический фермент, первоначально выделенный из кондиционированной среды клеток меланомы человека, который стимулирует множество биологических активностей, включая ангиогенез и стимуляцию роста, миграции, выживания и дифференцировки клеток посредством продуцирования LPA (*Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3352–62).

LPA передает сигналы через собственные GPCR, что приводит к активации нескольких нижестоящих эффекторных путей. Такие нижестоящие эффекторные пути играют роль в раке. LPA и его GPCR связаны с раком посредством основных онкогенных сигнальных путей.

LPA способствует онкогенезу, увеличивая подвижность и инвазивность клеток. LPA участвует в инициации или прогрессировании рака яичников. LPA присутствует в значительных концентрациях (от 2 до 80 мкМ) в асцитической жидкости у пациентов с раком яичников. Раковые клетки яичника конститутивно продуцируют повышенное количество LPA по сравнению с нормальными эпителиальными клетками поверхности яичника, предшественниками эпителиального рака яичника. Повышенные уровни LPA также обнаруживаются в плазме у пациентов с ранней стадией рака яичников по сравнению с контролем. Рецепторы LPA (LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub>) также сверхэкспрессируются в раковых клетках яичников по сравнению с нормальными эпителиальными клетками поверхности яичников. LPA стимулирует экспрессию Cox-2 посредством активации транскрипции и посттранскрипционного усиления мРНК Cox-2 в раковых клетках яичников. Простагландины, продуцируемые Cox-2, вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, и фармакологическое ингибирование активности Cox-2 снижает развитие рака толстой кишки и уменьшает размер и количество аденом у пациентов с семейным аденоматозным полипозом. LPA также участвует в инициации или прогрессировании рака простаты, рака молочной железы, меланомы, рака головы и шеи, рака кишечника (колоректального рака), рака щитовидной железы и других видов рака (Gardell *et al*, *Trends in Molecular Medicine*, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; Ishii *et al*, *Annu. Rev. Biochem*, 73, 321-354, 2004; Mills *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 582-591, 2003; Murph *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 547-557, 2008).

Клеточные ответы на LPA опосредуются через рецепторы лизофосфатидной кислоты. Например, рецепторы LPA опосредуют как миграцию, так и инвазию клеточных линий рака поджелудочной железы: антагонист рецепторов LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> (Ki16425) и специфическая для LPA<sub>1</sub> миРНК эффективно блокировали миграцию *in vitro* в ответ на LPA и перитонеальную жидкость (асцит) от больных раком поджелудочной железы; кроме того, Ki16425 блокировал LPA-индуцированную и асцит-индуцированную инвазионную активность высокоперитонеальной метастатической линии клеток рака поджелудочной железы (Yamada *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Клеточные линии колоректальной карциномы демонстрируют значительную экспрессию мРНК LPA<sub>1</sub> и отвечают на LPA миграцией клеток и продукцией ангиогенных факторов. Сверхэкспрессия рецепторов LPA играет роль в патогенезе рака щитовидной железы. LPA<sub>3</sub> первоначально был клонирован из клеток рака предстательной железы, что

соответствует способности LPA индуцировать аутокринную пролиферацию клеток рака предстательной железы.

LPA играет стимулирующую роль в развитии ракового заболевания при многих типах раковых заболеваний. LPA производится из клеточных линий рака предстательной железы и вызывает их пролиферацию. LPA индуцирует пролиферацию, миграцию, адгезию и секрецию ангиогенных факторов клеток карциномы толстой кишки человека DLD1 посредством передачи сигналов LPA<sub>1</sub>. В других линиях клеток карциномы толстой кишки человека (HT29 и WiDR) LPA усиливает пролиферацию клеток и секрецию ангиогенных факторов. В других клеточных линиях рака толстой кишки активация рецепторов LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> приводит к пролиферации клеток. Генетические или фармакологические манипуляции с метаболизмом LPA, специфическая блокада передачи сигналов рецептора и/или ингибирование нижестоящих путей передачи сигнала представляют подходы для лечения раковых заболеваний.

Сообщалось, что LPA и другие фосфолипиды стимулируют экспрессию интерлейкина-8 (IL-8) в клеточных линиях рака яичников. В некоторых вариантах осуществления высокие концентрации IL-8 при раке яичника коррелируют с плохой начальной реакцией на химиотерапию и с плохим прогнозом, соответственно. В моделях на животных экспрессия IL-8 и других факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), связана с повышенной туморогенностью, образованием асцита, ангиогенезом и инвазивностью раковых клеток яичников. В некоторых аспектах IL-8 является важным модулятором развития рака, лекарственной устойчивости и прогноза при раке яичников. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) ингибирует или уменьшает экспрессию IL-8 в клеточных линиях рака яичников.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения рака. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения злокачественного и доброкачественного пролиферативного заболевания. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для профилактики или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазирования карцином, мезотелиомы плевры (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99(8), 1603-1610) или мезотелиомы брюшины, раковой боли, метастаз в кости (Boucharaba *et al*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba *et al*, *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103(25) 9643-9648). В одном аспекте обеспечен способ лечения ракового заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и второго терапевтического средства, где второе терапевтическое средство представляет собой противораковое средство.

Используемый в данном документе термин «раковое заболевание» относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Типы ракового заболевания включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почек, легких, лимфатической ткани (лимфомы), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидная железа), простаты, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

Дополнительные неограничивающие Примеры раковых заболеваний включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли, базальноклеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей и кости (остеохондроз) злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, опухоль семейства сарком Юинга, рак глаз, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка (желудка), рак желудочно-кишечного тракта, опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудка (GIST), опухоль половых клеток, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (рак печени), лимфому Ходжкина, рак гипофарингеальной зоны, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток (эндокринной поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, лейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, хронический миелолейкоз клеточный лейкоз, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, мезулоэпителиому,

рак мезулоэпителиомы, хронический миелогенный лейкоз, миелолейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому костей, рак яичника, рак эпителия яичников, опухоль половых клеток, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, паренхиматозные опухоли шишковидной железы средней дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, новообразование плазмы/множественную миелому, плевропульмональную бластому, лимфому первичной центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный (почечный) рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, саркому Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка (желудка), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и рак тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

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

### **Респираторные и аллергические расстройства**

В одном аспекте LPA вносит вклад в патогенез респираторных заболеваний. В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой астму. Провоспалительные эффекты LPA включают дегрануляцию тучных клеток, сокращение клеток гладких мышц и высвобождение цитокинов из дендритных клеток. Клетки гладких мышц дыхательных путей, эпителиальные клетки и фибробласты легких показывают ответы на LPA. LPA индуцирует секрецию IL-8 из эпителиальных клеток бронхов человека. IL-8 обнаружен в повышенных концентрациях в жидкостях BAL у пациентов с астмой, хронической обструктивной болезнью легких, легочным

саркоидозом и острым респираторным дистресс-синдромом, и было показано, что IL-8 усугубляет воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей у астматиков. Было показано, что рецепторы LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> вносят вклад в индуцируемую LPA продукцию IL-8. Исследования, клонирующие многочисленные GPCR, которые активируются LPA, позволили продемонстрировать присутствие мРНК для LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> в легких (J.J.A. Contos, *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

Высвобождение LPA из тромбоцитов, активированных в месте повреждения, и ее способность стимулировать пролиферацию и сокращение фибробластов являются особенностями LPA как медиатора заживления раны. В контексте заболеваний дыхательных путей астма представляет собой воспалительное заболевание, при котором неподходящие процессы «восстановления» дыхательных путей приводят к структурному «ремоделированию» дыхательных путей. При астме клетки дыхательных путей подвергаются постоянным травмам из-за различных воздействий, включая аллергены, загрязнители, другие вдыхаемые вещества окружающей среды, бактерии и вирусы, что приводит к хроническому воспалению, которое характерно для астмы.

В одном аспекте у индивидуума, страдающего астмой, высвобождение нормальных медиаторов восстановления, включая LPA, преувеличено или действия медиаторов восстановления ненадлежащим образом продлеваются, что приводит к неправильному ремоделированию дыхательных путей. Основные структурные особенности ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемые при астме, включают утолщенную сетчатку lamina reticularis (базальную мембраноподобную структуру непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), повышенное количество и активацию миофибробластов, утолщение слоя гладких мышц, увеличение количества слизистых желез и выделения слизи и изменения в соединительной ткани и капиллярном русле по всей стенке дыхательных путей. В одном аспекте LPA способствует этим структурным изменениям в дыхательных путях. В одном аспекте LPA участвует в острой гиперреактивности дыхательных путей при астме. Просвет реконструированного астматического дыхательного пути становится уже из-за утолщения стенки дыхательного пути, таким образом уменьшая поток воздуха. В одном аспекте LPA способствует долгосрочному структурному ремоделированию и острой гиперреактивности астматических дыхательных путей. В одном аспекте LPA способствует гиперчувствительности, которая является основной особенностью острых обострений астмы.

В дополнение к клеточным ответам, опосредованным LPA, некоторые компоненты сигнального пути LPA, приводящие к таким ответам, имеют отношение к астме. Активация EGF-рецептора индуцируется LPA и также наблюдается в астматических дыхательных путях (M. Amishima, *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907– 1912, 1998). Хроническое воспаление является причиной астмы, и известно, что некоторые из факторов транскрипции, которые активируются LPA, участвуют в воспалении (Ediger *et al.*, *Eur Respir J* 21:759-769, 2003).

В одном аспекте пролиферация и сокращение фибробластов и секреция внеклеточного матрикса, стимулируемая LPA, вносят вклад в фибропролиферативные признаки других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиолярный фиброз, присутствующий при хроническом бронхите, эмфиземе и интерстициальном заболевании легких. Эмфизема также связана с легким фиброзом альвеолярной стенки, признаком, который, как полагают, представляет собой попытку восстановления альвеолярного повреждения. В другом аспекте LPA играет роль в фиброзных интерстициальных заболеваниях легких и облитерирующем бронхиолите, где повышены уровни как коллагена, так и миофибробластов. В другом аспекте LPA участвует в нескольких из различных синдромов, которые представляют собой хроническую обструктивную болезнь легких.

Введение LPA *in vivo* вызывает гиперчувствительность дыхательных путей, реакции чесотки и царапины, инфильтрацию и активацию эозинофилов и нейтрофилов, ремоделирование сосудов и ноцицептивные реакции сгибателей. LPA также индуцирует высвобождение гистамина из тучных клеток мыши и крысы. При острой аллергической реакции гистамин вызывает различные реакции, такие как сокращение гладких мышц, экссудация плазмы и образование слизи. Плазменная экссудация важна в дыхательных путях, потому что утечка и последующий отек стенки дыхательных путей способствуют развитию гиперчувствительности дыхательных путей. Плазменная экссудация прогрессирует до отека конъюнктивы при глазном аллергическом расстройстве и заложенности носа при аллергическом рините (Hashimoto *et al.*, *J Pharmacol Sci* 100, 82 – 87, 2006). В одном аспекте экссудация плазмы, вызванная LPA, опосредуется высвобождением гистамина из тучных клеток через один или несколько рецепторов LPA. В одном аспекте рецептор(ы) LPA включают LPA<sub>1</sub> и/или LPA<sub>3</sub>. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения различных аллергических расстройств у млекопитающего. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват применяется для лечения респираторных заболеваний, расстройств или состояний у млекопитающего. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется при лечении астмы у млекопитающего. В другом аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения хронической астмы у млекопитающего.

Используемый в данном документе термин «респираторное заболевание» относится к заболеваниям, поражающим органы, участвующие в дыхании, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, связанные мышцы (например, диафрагма и межреберные кости) и нервы. Респираторные заболевания включают, но не ограничиваются ими, астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (внешнюю) астму, неаллергическую (внутреннюю) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспирин-чувствительную астму, астму, вызванную физическими упражнениями, изокапническую гипервентиляцию, астму у детей, астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную астму, стероидрезистентную астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, многолетний аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз и гипоксию.

Используемый в данном документе термин «астма» относится к любому заболеванию легких, характеризующемуся изменениями легочного газового потока, связанными с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренняя, внешняя или обе; аллергическая или неаллергическая). Термин астма может использоваться с одним или несколькими прилагательными для указания причины.

В одном аспекте в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для лечения или профилактики хронической обструктивной болезни легких у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких включает, но не ограничивается ими, хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз.

## Нервная система

Нервная система представляет собой основной локус для экспрессии LPA<sub>1</sub>; там он пространственно и временно регулируется на протяжении всего развития мозга. Олигодендроциты, миелиновые клетки в центральной нервной системе (ЦНС), экспрессируют LPA<sub>1</sub> у млекопитающих. Кроме того, клетки Schwann, миелинизирующие клетки периферической нервной системы, также экспрессируют LPA<sub>1</sub>, который участвует в регуляции выживания и морфологии клеток Schwann. Данные наблюдения идентифицируют важные функции для опосредуемой рецепторами передачи сигналов LPA в нейрогенезе, выживании клеток и миелинизации.

Воздействие клеточных линий периферической нервной системы на LPA приводит к быстрому ретракции их процессов, что приводит к округлению клеток, что отчасти было опосредовано полимеризацией актинового цитоскелета. В одном аспекте LPA вызывает дегенерацию нейронов при патологических состояниях, когда гематоэнцефалический барьер поврежден и компоненты сыворотки проникают в мозг (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7: 203-10, 1995). Бессмертные клеточные линии нейробластов ЦНС из коры головного мозга также демонстрируют ответные реакции ретракции на воздействие LPA посредством активации Rho и взаимодействия с актомиозином. В одном аспекте LPA связан с постишемическим повреждением нервов (*J. Neurochem.* 61, 340, 1993; *J. Neurochem.*, 70:66, 1998).

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении или профилактике расстройства нервной системы у млекопитающего. Используемый в данном документе термин «расстройство нервной системы» относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, без ограничения, болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, ишемию головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, невропатии, болезнь Паркинсона, выявленные после тупой или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или ствола головного мозга), а также неврологические аспекты расстройств, таких как дегенеративное заболевание диска и ишиас.

В одном аспекте обеспечено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при лечении или профилактике нарушения ЦНС у млекопитающего. Расстройства ЦНС включают, но не ограничиваются ими,

рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, ишемию головного мозга, ишемию сетчатки, когнитивную дисфункцию после операции, мигрень, периферическую невропатию/невропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек головного мозга и травму головы.

### **Сердечно-сосудистые заболевания**

Сердечно-сосудистые фенотипы, наблюдаемые после целенаправленной делеции лизофосфолипидных рецепторов, показывают важную роль передачи сигналов лизофосфолипидов в развитии и созревании кровеносных сосудов, образовании атеросклеротических бляшек и поддержании сердечного ритма (Ishii, I. *et al. Annu. Rev. Biochem.* 73, 321–354, 2004). Ангиогенез, образование новых капиллярных сетей из уже существующей сосудистой системы, обычно вызывается при заживлении ран, росте тканей и ангиогенезе миокарда после ишемического повреждения. Факторы роста пептидов (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) и лизофосфолипиды контролируют скоординированную пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и сборку сосудистых эндотелиальных клеток (vascular endothelial cells (VEC)) и окружающих сосудистых клеток гладких мышц (vascular smooth-muscle cells (VSMC)). В одном аспекте нарушение регуляции процессов, опосредующих ангиогенез, приводит к атеросклерозу, гипертонии, росту опухолей, ревматоидному артриту и диабетической ретинопатии (Osborne, N. и Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23–43, 2003).

Нисходящие сигнальные пути, вызываемые лизофосфолипидными рецепторами, включают Ras-зависимое образование ламеллоподий (например, LPA<sub>1</sub>) и Rho-зависимое образование стрессовых волокон (например, LPA<sub>1</sub>), что важно для клеточной миграции и адгезии. Дисфункция эндотелия сосудов может сдвинуть баланс от вазодилатации к вазоконстрикции и привести к гипертонии и ремоделированию сосудов, которые являются факторами риска развития атеросклероза (Maguire, J.J. *et al., Trends Pharmacol. Sci.* 26, 448–454, 2005).

LPA способствует как ранней фазе (дисфункция барьера и адгезия моноцитов эндотелия), так и поздней фазе (активация тромбоцитов и внутриартериальное образование тромба) атеросклероза, в дополнение к его общему прогрессированию. На ранней стадии LPA из многочисленных источников накапливается в очагах поражения и активирует родственные ему GPCR (LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub>), экспрессируемые на тромбоцитах (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204–215, 2002; Rother, E. *et. al. Circulation* 108,

741–747, 2003). Это вызывает изменение формы тромбоцитов и агрегацию, что приводит к образованию внутриартериального тромба и, возможно, инфаркту миокарда и инсульту. В поддержку своей атерогенной активности LPA также может быть митогеном и мотогеном для VSMC и активатором эндотелиальных клеток и макрофагов. В одном аспекте млекопитающие с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают пользу от антагонистов рецепторов LPA, которые предотвращают образование бляшек тромба и неоинтимы.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающих.

Используемый в данном документе термин «сердечно-сосудистое заболевание» относится к заболеваниям, затрагивающим сердце или кровеносные сосуды или к обоим, включая, но не ограничиваясь ими: аритмию (предсердную или желудочковую или оба); атеросклероз и его последствия; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит, инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертонию, клапанные пороки сердца, сердечную недостаточность, аномальное артериальное давление; шок; вазоконстрикцию (в том числе связанную с мигренью); сосудистые нарушения, воспаление, недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечены способы профилактики или лечения вазоконстрикции, атеросклероза и его последствий, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и инсульта, включающие введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечены способы уменьшения реперфузионного повреждения сердца после ишемии миокарда и/или эндотоксического шока, включающие введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечены способы уменьшения сужения кровеносных сосудов у млекопитающего, включающие введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечены способы снижения или профилактики повышения кровяного давления млекопитающего, включающие введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата,

### **Воспаление**

Было показано, что LPA регулирует иммунологические реакции путем модулирования активности/функций иммунных клеток, таких как Т-/В-лимфоциты и макрофаги. В активированных Т-клетках LPA активирует продукцию IL-2/пролиферацию клеток через LPA<sub>1</sub> (Gardell et al, *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 No.2 February 2006). Экспрессия LPA-индуцированных генов воспалительного ответа опосредуется LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> (*Biochem Biophys Res Commun.* 363(4):1001-8, 2007). Кроме того, LPA модулирует хемотаксис воспалительных клеток (*Biochem Biophys Res Commun.*, 1993, 15; 193 (2), 497). Известны пролиферативная и цитокинсекретирующая активность в ответ на LPA иммунных клеток (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), агрегационная активность тромбоцитов в ответ на LPA, ускорение миграционной активности в моноцитах, активация NF-κB в фибробласте, усиление связывания фибронектина с поверхностью клетки и тому подобное. Таким образом, LPA связана с различными воспалительными/иммунными заболеваниями.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват применяется для лечения или профилактики воспаления у млекопитающего. В одном аспекте антагонисты LPA<sub>1</sub> и/или LPA<sub>3</sub> находят применение в лечении или профилактике воспалительных/иммунных нарушений у млекопитающего. В одном аспекте антагонист LPA<sub>1</sub> представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

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

интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, аллогенную или ксеногенную трансплантацию кости (трансплантацию костной ткани (стволовые клетки и другие клетки и ткани) отторжение трансплантата, болезнь «трансплантат против хозяина», красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, фиброз легких, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, аритмия и аутоиммунный тиреоидит), миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

### **Другие заболевания, расстройства или состояния**

В соответствии с одним аспектом, обеспечены способы лечения, профилактики, реверсии, остановки или замедления прогрессирования LPA-зависимых или LPA-опосредованных заболеваний или состояний, когда это становится клинически очевидным, или лечения симптомов, ассоциированных или связанных с LPA-зависимыми или LPA-опосредованными заболеваниями или состояниями путем введения млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В определенных вариантах осуществления у субъекта уже имеется LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние во время введения, или существует риск развития LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В определенных аспектах активность LPA<sub>1</sub> у млекопитающего прямо или косвенно модулируется введением (по меньшей мере один раз) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Такая модуляция включает, но не ограничивается этим, снижение и/или ингибирование активности LPA<sub>1</sub>. В дополнительных аспектах активность LPA у млекопитающего прямо или косвенно модулируется, включая уменьшение и/или ингибирование, путем введения (по меньшей мере один раз) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Такая модуляция включает, но не ограничивается этим, уменьшение и/или ингибирование количества и/или активности рецептора LPA. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA<sub>1</sub>.

В одном аспекте LPA оказывает сокращающее действие на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, выделенные из мочевого пузыря, и способствует росту

эпителиальных клеток, происходящих из предстательной железы (*J. Urology*, **1999**, 162, 1779-1784; *J. Urology*, **2000**, 163, 1027-1032). В другом аспекте LPA сжимает мочевые пути и простату *in vitro* и повышает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389).

В определенных аспектах обеспечены способы профилактики или лечения эозинофильных, и/или базофильных, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или Т-клеток, включающие введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В определенных аспектах способы лечения цистита, включающего, например, интерстициальный цистит, включают введение млекопитающему по меньшей мере один раз терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

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

В одном аспекте в настоящем документе обеспечены соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически приемлемые сольваты, которые являются антагонистами LPA<sub>1</sub> и применяются для лечения пациентов, страдающих от одного или нескольких LPA-зависимых или LPA-опосредованных состояний или заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, рубцевание, астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких, артрит, аллергию, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт, злокачественное заболевание, боль, пролиферативные нарушения и воспалительные состояния. В некоторых вариантах осуществления LPA-зависимые состояния или заболевания включают те, в которых присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

В любом из вышеупомянутых аспектов LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания или состояния включают, но не ограничиваются ими, фиброз органов, астму, аллергические расстройства, хроническую обструктивную

болезнь легких, легочную гипертензию, фиброз легких или плевры, перитонеальный фиброз, артрит аллергии, злокачественное заболевание, сердечно-сосудистые заболевания, ult респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт и злокачественное заболевание.

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

В одном аспекте в настоящем документе обеспечено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике воспаления глаза и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике болезни Шегрена или воспалительного заболевания с сухими глазами у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте LPA и LPA-рецепторы (например, LPA<sub>1</sub>) участвуют в патогенезе остеоартрита (Kotani *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, **2008**, *17*, 1790-1797). В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике остеоартрита у млекопитающего, включающему введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте рецепторы LPA (например, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>3</sub>) вносят вклад в патогенез ревматоидного артрита (Zhao *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, **2008**, *73*(2), 587-600). В одном аспекте в настоящем документе обеспечено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике ревматоидного артрита у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по

меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте рецепторы LPA (например, LPA<sub>1</sub>) способствуют адипогенезу. (Simon *et al*, *J.Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). В одном аспекте в настоящем документе обеспечено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для стимулирования образования жировой ткани у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

#### *a. Анализы in vitro*

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов LPA<sub>1</sub> можно определить в функциональном анализе антагонистов LPA<sub>1</sub> следующим образом:

Клетки яичника китайского хомяка, сверхэкспрессирующие LPA<sub>1</sub> человека, высевали в течение ночи (15000 клеток/лунку) в покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты (Greiner bio-one, Cat # 781946) в среде DMEM/F12 (Gibco, Cat # 11039), После культивирования в течение ночи клетки загружали индикаторным красителем кальция (AAT Bioquest Inc, Cat # 34601) в течение 30 минут при 37 °C. Затем клетки уравнивали до комнатной температуры в течение 30 минут перед анализом. Испытуемые соединения, солюбилизированные в DMSO, переносили в 384-луночные планшеты с несвязывающей поверхностью (Corning, Cat # 3575) с использованием акустического дозатора Labcyte Echo и разбавляли буфером для анализа [1XHBSS с кальцием/магнием (Gibco Cat # 14025-092), 20 мМ HEPES (Gibco Cat # 15630-080) и 0,1% BSA без жирных кислот (Sigma Cat # A9205)] до конечной концентрации 0,5% DMSO. Разбавленные соединения добавляли к клеткам с помощью FDSS6000 (Hamamatsu) в конечных концентрациях в диапазоне от 0,08 нМ до 5 мкМ и затем инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего добавляли LPA (Avanti Polar Lipids Cat # 857130C) в конечных концентрациях 10 нМ для стимуляции клеток. Значение IC<sub>50</sub> соединения определяли как концентрацию тестируемого соединения, которая ингибировала 50% потока кальция, индуцированного только LPA. Значения IC<sub>50</sub> определяли путем подгонки данных к 4-параметрическому логистическому уравнению (GraphPad Prism, San Diego CA).

## *b.* Анализы *in vivo*

Введение LPA с оценкой уровня гистамина в плазме.

Соединение вводят перорально р.о. мышам-самкам CD-1 за 2 часа до введения LPA. Затем мышам вводят через хвостовую вену (IV) 0,15 мл LPA в 0,1% BSA/PBS (2 мкг/мл). Ровно через 2 минуты после введения LPA мышей умерщвляют путем обезглавливания и собирают туловищную кровь. Данные образцы центрифугируют в совокупности и индивидуальные образцы объемом 75мкл замораживают при -20 °С до момента анализа гистамина.

Анализ гистамина в плазме проводили стандартными способами EIA (иммуноферментный анализ). Образцы плазмы оттаивали и разводили 1:30 в 0,1% BSA в PBS. Следовали протоколу EIA для анализа гистамина, описанному производителем (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31).

LPA, используемый в анализе, сформулирован следующим образом: LPA (1-олеоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), 857130P, Avanti Polar Lipids) готовят в 0,1% BSA/PBS до общей концентрации 2 мкг/мл. Взвешивают 13 мг LPA и добавляют 6,5 мл 0,1% BSA, встряхивают и обрабатывают ультразвуком в течение ~ 1 часа до достижения прозрачного раствора.

## V. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОСТАВЫ И КОМБИНАЦИИ

В некоторых вариантах осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

В некоторых вариантах осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В одном аспекте фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, офтальмологического или ушного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу, жидкость, ингалятор, раствор для назального спрея, суппозиторий, суспензию, гель,

коллоид, дисперсию, суспензию, раствор, раствор, эмульсию, мазь, лосьон, глазную каплю или ушную каплю.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, выбранных из: кортикостероидов (например, дексаметазон или флутиказон), иммунодепрессантов (например, такролимус и пимекролимус), анальгетиков, противоракового средства, противовоспалительных средств, антагонистов хемокиновых рецепторов, бронхолитических средств, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицерол-киназы, ингибиторов фосфолипазы A<sub>1</sub>, ингибиторов фосфолипазы A<sub>2</sub> и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутоаксина, противоотечных средств, антигистаминовых средств (например, лоратадин), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (например, фузидиевая кислота, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазол, особенно при атопическом дерматите), терапии антителами против IgE (например, омализумаб), β-2 адренергических агонистов (например, альбутерол или сальметерол), других антагонистов PGD<sub>2</sub> (простагландина D<sub>2</sub>), действующих на другие рецепторы, таких как антагонисты DP, ингибиторов PDE4 (например, циломиласт), лекарственных средств, которые модулируют выработку цитокинов, например ингибиторы TACE, лекарственных средств, которые модулируют активность Th2-цитокинов IL-4 и IL-5 (например, блокирующие моноклональные антитела & растворимые рецепторы), PPARγ-агонистов (например, розиглитазон и пиоглитазон), ингибиторов 5-липоксигеназы (например, zileйтон).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных антифиброзных средств, выбранных из пирфенидона, нинтеданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзисертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллин/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сальбутамола сульфата, [Sar<sup>9</sup>,Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]-субстанции P, пентоксифиллина, битартрата меркаптамина, обетихоловой кислоты, арамола, GFT-505, этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, метформина, метрелептина, муромонаба-CD3, олтипразы, IMM-124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151. В некоторых вариантах осуществления

обеспечен способ, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата человеку с LPA-зависимым или LPA-опосредованным заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления человеку уже вводят одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбраны из: кортикостероидов (например, дексаметазон или флутиказон), иммунодепрессантов (например, такролимус & пимекролимус), анальгетиков, противоракового средства, противовоспалительных средств, антагонистов хемокиновых рецепторов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицерол-киназы A<sub>1</sub>, ингибиторов фосфолипазы A<sub>2</sub> и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутотаксина, противоотечных средств, антигистаминовых средств (например, лоратадин), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (например, фузидиевая кислота, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазол, особенно при атопическом дерматите), терапии антителами против IgE (например, омализумаб), β-2 адренергических агонистов (например, альбутерол или сальметерол), других антагонистов PGD<sub>2</sub> (простагландина D<sub>2</sub>), действующих на другие рецепторы, таких как антагонисты DP, ингибиторов PDE4 (например, циломиласт), лекарственных средств, которые модулируют выработку цитокинов, например ингибиторы TACE, лекарственных средств, которые модулируют активность Th2-цитокинов IL-4 и IL-5 (например, блокирующие моноклональные антитела & растворимые рецепторы), PPARγ-агонистов (например, розиглитазон и пиоглитазон), ингибиторов 5-липоксигеназы (например, zileйтон).

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, представляют собой другие

антифиброзные агенты, выбранные из пирфенидона, нинтеданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзисертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллин/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сальбутамола сульфата, [Sar9, Met(O2)11]-субстанции P, пентоксифиллина, битартрата меркаптамина, обетихоловой кислоты, арамхола, GFT-505, этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты, метформина, метрелептина, муромонаба-CD3, олтипраза, IMM-124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбрано из ингибиторов ACE, рамиприла, антагонистов АП, ирбесартана, антиаритмиков, дронедарона, активаторов PPAR $\alpha$ , активаторов PPAR $\gamma$ , пиоглитазона, росиглитазона, простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов эластазы, антагонистов кальция, бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов альдостероновых рецепторов, эплеренона, ингибиторов ренина, ингибиторов rho-киназы, активаторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), сенсibilизаторов sGC, ингибиторов PDE, ингибиторов PDE5, доноров NO, препаратов наперстянки, ингибиторов ACE/NEP, статинов, ингибиторов обратного захвата желчной кислоты, антагонистов PDGF, антагонистов вазопрессина, акваретиков, ингибиторов NHE1, антагонистов фактора Ха, антагонистов фактора XIIIa, антикоагулянтов, антитромботических средств, ингибиторов тромбоцитов, профибролитиков, активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза (TAFI), ингибиторов PAI-1, кумаринов, гепаринов, антагонистов тромбксана, антагонистов серотонина, ингибиторов COX, аспирина, терапевтических антител, антагонистов GPIIb/IIIa, антагонистов ER, SERMs, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов RAF-киназы, ингибиторов p38 MAPK, пирфенидона, ингибиторов мультикиназы, нинтеданиба, сорафениба.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбраны из Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Promedior (PRM-151; рекомбинантный человеческий пентраксин-2); FGF21, TGF $\beta$ -антагонистов,  $\alpha$ v $\beta$ 6 &  $\alpha$ v $\beta$  рап-антагонистов; ингибиторов FAK, ингибиторов TG2, ингибиторов LOXL2, ингибиторов NOX4, ингибиторов MGAT2, антагонистов GPR120.

Фармацевтические составы, описанные в данном документе, могут вводиться субъекту различными способами посредством многочисленных путей введения, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный или трансдермальный способы введения. Фармацевтические составы, описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, водные жидкие дисперсии, самоэмульгируемые дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, составы быстрого плавления, таблетки, капсулы, пилюли, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы с множеством частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводится перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводится местно. В таких вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват составляют в виде множества композиций для местного применения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, шампуни, скрабы, растирания, мази, лечебные палочки, лечебные повязки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства, улучшающие тонус, буферы и консерванты. В одном аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводится местно на кожу.

В другом аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводится путем ингаляции. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводится путем ингаляции, которая непосредственно нацелена на легочную систему.

В другом аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват составлены для интраназального введения. Такие составы включают назальные спреи, назальные туманы и тому подобное.

В другом аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват составлены в виде глазных капель.

В другом аспекте обеспечено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояний, при которых активность по меньшей мере одного LPA-рецептора способствует патологии и/или симптомам заболевания или состояния. В одном варианте осуществления этого аспекта LPA выбран из LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA<sub>1</sub>. В одном аспекте заболевание или состояние представляет собой любое из заболеваний или состояний, указанных в настоящем документе.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых: (a) эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводится млекопитающему системно; и/или (b) эффективное количество соединения вводится млекопитающему перорально; и/или (c) эффективное количество соединения вводится млекопитающему внутривенно; и/или (d) эффективное количество соединения вводится путем ингаляции; и/или (e) эффективное количество соединения вводится путем назального введения; или и/или (f) эффективное количество соединения вводится млекопитающему путем инъекции; и/или (g) эффективное количество соединения вводится млекопитающему местно; и/или (h) эффективное количество соединения вводится путем офтальмологического введения; и/или (i) эффективное количество соединения вводится млекопитающему ректально; и/или (j) эффективное количество вводится млекопитающему несистемно или локально.

В любом из вышеупомянутых аспектов обеспечены дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводится один раз; (ii) соединение вводится млекопитающему несколько раз в течение одного дня; (iii) постоянно; или (iv) непрерывно.

В любом из вышеупомянутых аспектов обеспечены дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводится непрерывно или периодически: как в однократной дозе; (ii) промежуток времени между несколькими введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводится млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводится млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводится млекопитающему каждые 24 часа. В других или альтернативных вариантах осуществления способ включает «отдых от лекарственного средства», когда введение соединения временно

приостановлено или доза вводимого соединения временно уменьшена; в конце «отдыха от лекарственного средства» дозировка препарата возобновляется. В одном варианте осуществления продолжительность «отдыха от лекарственного средства» варьируется от 2 дней до 1 года.

Также обеспечен способ ингибирования физиологической активности LPA у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном аспекте обеспечено лекарственное средство для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния у млекопитающего, содержащее терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых случаях в данном документе раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного средства для лечения LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В некоторых случаях в данном документе раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лечении или профилактике LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

В одном аспекте обеспечен способ лечения или профилактики LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

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

В одном аспекте LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой респираторное заболевание или состояние. В некоторых

вариантах респираторное заболевание или состояние представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), фиброз легких, легочную артериальную гипертензию или острый респираторный дистресс-синдром.

В некоторых вариантах осуществления LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние выбрано из идиопатического легочного фиброза; других диффузных заболеваний паренхимы легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственный фиброз, профессиональный и/или вызванный окружающей средой фиброз, гранулематозные заболевания (саркоидоз, пневмония при гиперчувствительности), коллагеновые сосудистые заболевания, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (Синдром Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушения обмена веществ, семейная интерстициальная болезнь легких); радиационно-индуцированный фиброз; хроническую обструктивную болезнь легких (COPD); склеродермию; индуцированный блеомицином фиброз легких; хроническую астму; силикоз; индуцированный асбестом фиброз легких; острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome (ARDS)); фиброз почек; тубулоинтерстициальный фиброз; гломерулярный нефрит; очаговый сегментарный гломерулярный склероз; IgA нефропатию; артериальную гипертензию; Alport; фиброз кишечника; фиброз печени; цирроз печени; вызванный алкоголем фиброз печени; токсический/лекарственный фиброз печени; гемохроматоз; неалкогольный стеатогепатит (nonalcoholic steatohepatitis (NASH)); повреждение желчных протоков; первичный билиарный цирроз; вызванный инфекцией фиброз печени; вызванный вирусом фиброз печени; и аутоиммунный гепатит; рубцевание роговицы; гипертрофированное рубцевание; болезнь Дюпюитрена, келоиды, кожный фиброз; кожную склеродермию; повреждение спинного мозга/фиброз; миелофиброз; сосудистый рестеноз; атеросклероз; артериосклероз; гранулематоз Вегенера; болезнь Пейрони, хронический лимфолейкоз, метастазирование опухоли, отторжение органа трансплантата, эндометриоз, респираторный дистресс-синдром новорожденных и нейропатическую боль.

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

В одном аспекте обеспечен способ лечения или профилактики фиброза органов у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

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

В одном аспекте предложен способ улучшения функции легких у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В одном аспекте у млекопитающего был диагностирован фиброз легких.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, применяются для лечения диффузных паренхиматозных интерстициальных заболеваний легких у млекопитающих: индуцированные ятрогенными лекарственными средствами, профессиональные/экологические (легкое фермера), гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительная пневмония), сосудистые заболевания коллагена (склеродермия и другие), альвеолярный протеиноз, гранулломатоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушения обмена веществ, семейная интерстициальная болезнь легких.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, применяются для лечения посттрансплантационного фиброза, связанного с хроническим отторжением у млекопитающего: облитерирующий бронхиолит для трансплантации легкого.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, применяются для лечения кожного фиброза у млекопитающего: кожная склеродермия, болезнь Дюпюитрена, келоиды.

В одном аспекте соединения, раскрытые в данном документе, применяются для лечения фиброза печени с циррозом или без него у млекопитающего: индуцированный токсическим/лекарственным средством (гемохроматоз), алкогольное заболевание печени, вирусный гепатит (вирус гепатита В, вирус гепатита С, HCV), неалкогольное заболевание печени (NAFLD, NASH), метаболические и аутоиммунные заболевания.

В одном аспекте соединения, раскрытые в данном описании, применяются для лечения почечного фиброза у млекопитающего: тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулярный склероз.

В любом из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение зависимых от LPA заболеваний или состояний, дополнительные варианты осуществления включают введение по меньшей мере одного дополнительного средства в дополнение к введению соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В различных вариантах осуществления каждое средство вводят в любом порядке, включая одновременное введение.

В любом из раскрытых в данном документе вариантов осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, вводятся человеку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, вводятся перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, применяются в качестве антагонистов по меньшей мере одного рецептора LPA. В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, применяются для ингибирования активности по меньшей мере одного LPA-рецептора или для лечения заболевания или состояния, которое облегчается при ингибировании активности по меньшей мере одного рецептора LPA. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA<sub>1</sub>.

В других вариантах осуществления соединения, обеспеченные в настоящем документе, применяются для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности LPA<sub>1</sub>.

Готовые изделия, которые включают упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в упаковочном материале и этикетку, которая указывает, что соединение или его композиция, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват применяется для ингибирования активности по меньшей мере одного LPA-рецептора или для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния которые могут облегчаться при ингибировании активности по меньшей мере одного рецептора LPA.

## VI. ОБЩИЙ СИНТЕЗ, ВКЛЮЧАЯ СХЕМЫ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, как ясно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предполагаемым преобразованиям. В некоторых случаях потребуются изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну схему конкретного процесса по отношению к другому с тем, чтобы получить желаемое соединение по изобретению.

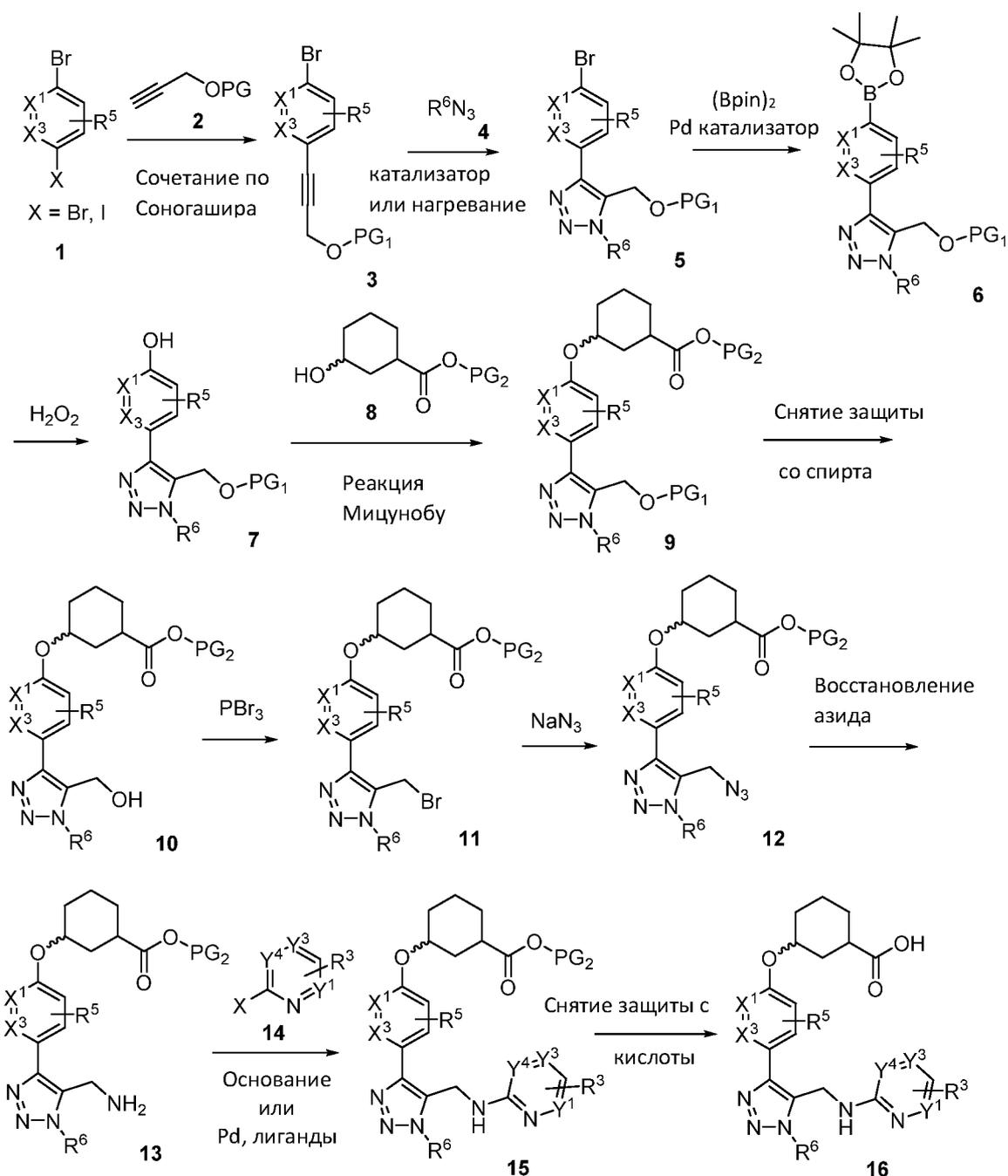
Также следует признать, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в данной области техники является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Особенно полезное собрание синтетических способов синтеза, которые могут быть применимы к получению соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

Соединения формулы (I) могут быть получены с помощью иллюстративных способов, описанных в следующих схемах и рабочих Примерах, а также соответствующих опубликованных в литературе методик, используемых специалистом в данной области техники. Типичные реагенты и процедуры для данных реакций приведены в данном документе ниже и в рабочих Примерах. Защита и снятие защиты в описанных ниже способах могут осуществляться с помощью процедур, общеизвестных в данной области (см., например, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley (2014)). Общие способы органического синтеза и преобразований функциональных групп можно найти в: Trost, B.M. et al., Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 7th Edition, Wiley, New York, NY

(2013); Katritzky, A.R. et al., Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999) и ссылках в них.

Схема 1 описывает синтез аминок-пиридил/пиримидинилметил-триазол-арилоксициклогексильных кислот 16. Производное 1 дигалоген- (предпочтительно, дибром-) фенила или азина (например, пиридина) сочетается с соответствующим образом защищенным (например, в виде тетрагидропиранилового эфира) пропаргиловым спиртом 2 в условиях реакции Соногашира (Sonogashira) (например, Alper, P. et al., WO 2008097428) с получением соответствующего брома-арил- или бромгетероарил-защищенного пропаргилового спирта 3. Термическая реакция взаимодействия алкина 3 с алкилазидом 4 (с соответствующим катализатором или без соответствующего катализатора; Qian, J. et al., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939 или Boren, BC, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930) дает соответствующие защищенные региоизомеры гидроксиметил-триазола, из которых может быть выделен желаемый региоизомер 5 триазола. Взаимодействие бромаарил- или бромгетероарил-триазолов 5 с пинаколдиборонатом в присутствии соответствующего палладиевого катализатора (например, Ishiyama, T. et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510) дает соответствующий пинаколборонат 6, который затем окисляется перекисью водорода с получением соответствующего фенола или гидроксигетероарена 7 (Fukumoto, S. et al, WO 2012137982). Реакция взаимодействия фенола/гидроксигетероарена 7 с 3-гидроксициклоалкиловым эфиром 8 в условиях реакции Мицунобу (Mitsunobu) (Kumara Swamy, K.C., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2551-2651) дает соответствующий циклоалкиловый сложный эфир 9 триазола. Снятие защиты с гидрокситриазола 9 дает триазольный спирт 10, который затем взаимодействует с  $PBR_3$  (или другим мягким бромлирующим средством, таким как  $CBR_4/Ph_3P$ ) с получением соответствующего бромида 11. Замещение бромида 11 на  $NaN_3$  (или другими реагентами, эквивалентными азиду) дает азид 12, который подвергается восстановлению (например, восстановлению Штаудингера с помощью  $Ph_3P/вода$ ) с получением амина 13. Затем амин 13 взаимодействует с галогенпиридином/пиримидином 14 в присутствии подходящего основания или через Pd-катализируемое аминирование с получением триазол-аминопиридина/пиримидина 15, который затем подвергается снятию сложноэфирной защиты с получением желаемых триазол-арилокси-циклоалкильных кислот 16.

Scheme 1



Для конкретного Пример а аналогов 19, где  $\text{R}^6 = \text{CH}_3$  (схема 1A), вместо использования алкилазида для циклоприсоединения к защищенному гидроксилалкилалкину 3, триметилсилилазид представляет собой жизнеспособный замещающий реагент (Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939), который можно использовать как в условиях термического воздействия, так и в катализируемых переходным металлом условиях (Boren, B.C. et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-

8930). В данных условиях желаемый триазольный региоизомер 18 получают в качестве основного продукта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, и триметилсилильную группу впоследствии удаляют в стандартных условиях десилилирования (например,  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , как в Qian, Y. et al., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939).

Схема 1А

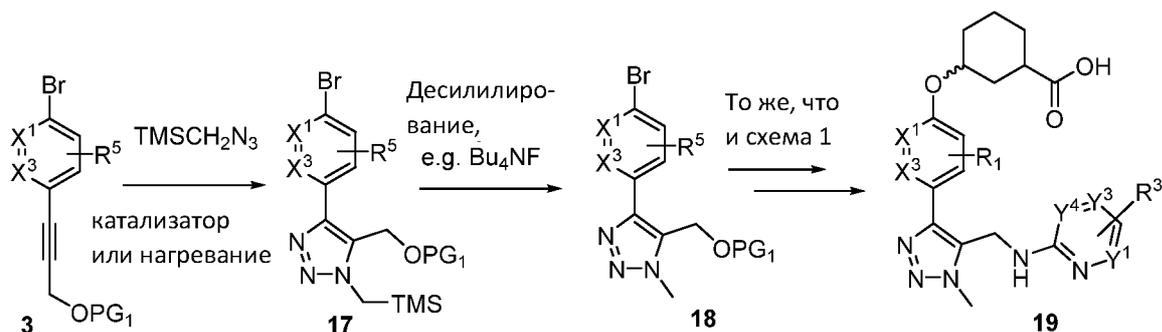
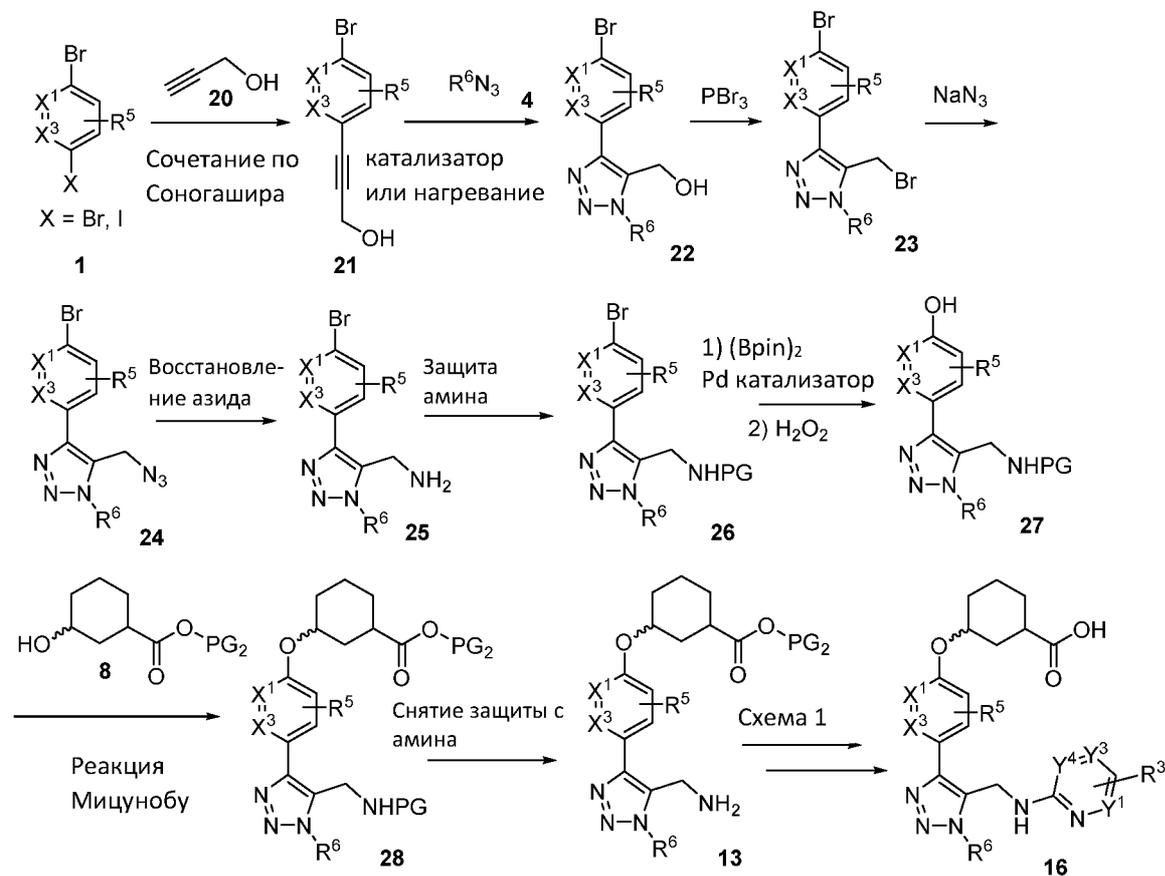


Схема 2 описывает альтернативный путь синтеза для аминопиридил/пиримидинил-метилтриазол-арилокси-циклогексильных кислот 16. Производное 1 дигалоген- (предпочтительно, дибром-) фенила или азина (например, пиридина) сочетается с пропаргиловым спиртом в условиях реакции Соногашира (Alper, P. et al., WO 2008097428), чтобы получить соответствующий бром-арил- или бром-гетероарилпропаргиловый спирт 21. Термическая реакция взаимодействия алкина 21 с алкилазидом 4 (с подходящим катализатором или без него, Qian, J. et al., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939 или Boren, BC, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930) дает соответствующие региоизомерные гидроксиметил-триазолы, из которых может быть изолирован желаемый триазольный региоизомер 22. Затем триазольный спирт 18 подвергают взаимодействию с  $\text{PBR}_3$ , получая соответствующий бромид 23. Замещение бромид 23 на  $\text{NaN}_3$  (или другими азидными реагентами) дает азид 24, который подвергается восстановлению с получением амина 25. Защита первичного амина 25 дает интермедиат 26. Бромаарил/гетероарилтриазол 26 затем превращают в гидроксиарил или гидроксигетероарилтриазол 27 через соответствующий боронат, используя двухстадийную последовательность  $[\text{B}(\text{pin})_2/\text{Pd}$ -катализ, с последующей обработкой  $\text{H}_2\text{O}_2$ ], описанную в Схеме 1. Затем гидроксиарил/гетероарилтриазол 27 подвергают взаимодействию с 3-гидроксициклоалкиловым эфиром 8 в условиях реакции Мицунобу (Kumara Swamy, KC, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2551-2651) с получением соответствующего

триазол-циклоалкилового сложного эфира 28, с которого затем снимают защиту, чтобы получить желаемый амин 13, что приводит к синтезу соединения 16.

Схема 2



Альтернативно, Схема 3 описывает синтетический путь к аминопиридил/пиримидинил-метилтриазол-арилоксициклогексильной кислоте 16. Взаимодействие аминопиридина/пиримидина 14 с бромидом 11 и основанием (таким как  $NaNH$  и тому подобное) дает амино-пиридил/пиримидинил-метилтриазол-арилоксициклогексильный сложный эфир 15. Последующее снятие сложноэфирной защиты с соединения 15 дает требуемые амино-пиридил/пиримидинил-метилтриазол-арилоксициклогексильные кислоты 16.

Схема 3

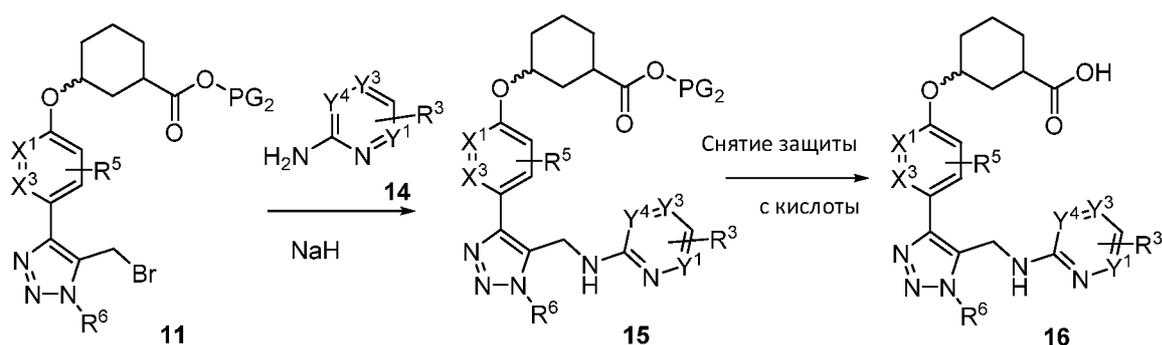


Схема 4 описывает синтетический путь к аминотриазинил-метилтриазол-арилоксициклогексильным кислотам 32 и 34. Взаимодействие дигалотриазина 29 с амином 13 и основанием дает амино-галогентриазинил-метилтриазол-арилоксициклогексильный сложный эфир 30. Последующее дегалогенирование галогентриазинового соединения 30 с последующим удалением защитной сложноэфирной группы дает желаемые кислоты 32. Альтернативно, замещение галогена из галогентриазина 30 с  $\text{R}_4\text{OH}$  в присутствии основания дает алкокситриазинное соединение 33, которое подвергается снятию защитной сложноэфирной группы с получением кислот 34.

Схема 4

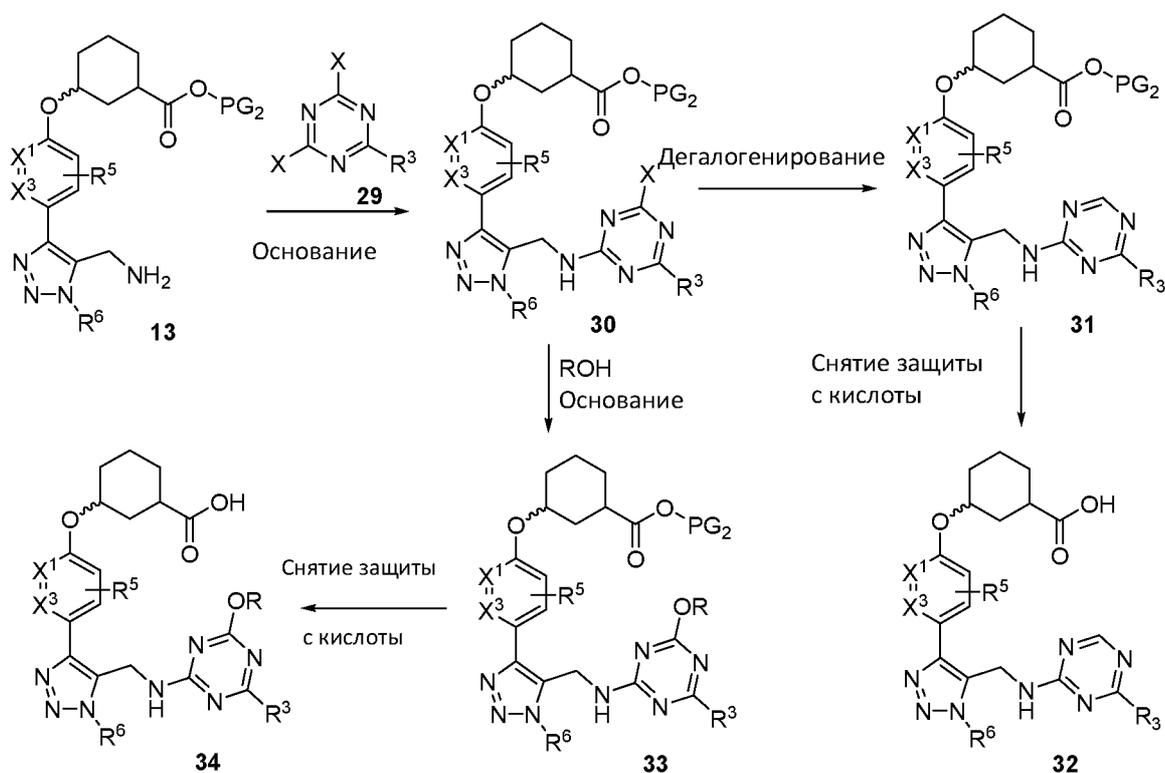


Схема 5 описывает синтез аминоквази-триазол-пиримидинил-оксициклогексильных кислот 40. Реакция взаимодействия 5-гидрокси-2-галоген-пиримидина 35 с 3-гидроксициклоалкиловым сложным эфиром 8 в условиях реакции Мицунобу дает соответствующий пиримидинил-циклогексильный сложный эфир 36. Галоген-пиримидин 36 затем подвергают реакции сочетания по Соногашира с соответствующим образом защищенным пропаргильным спиртом с получением пиримидинил-алкина 37. Циклоприсоединение [3 + 2] (опосредованное либо теплом, либо катализатором с переходным металлом) соединения 37 с подходящим азидом дает интермедиат пиримидинил-триазол 38, который превращается в ключевой триазоламиновый интермедиат 39 (как для 9 → 13 на схеме 1). Затем триазоламин 39 превращается в триазолазиновые кислоты 40, следуя синтетической последовательности (13 → 16), ранее описанной на схеме 1.

Схема 5

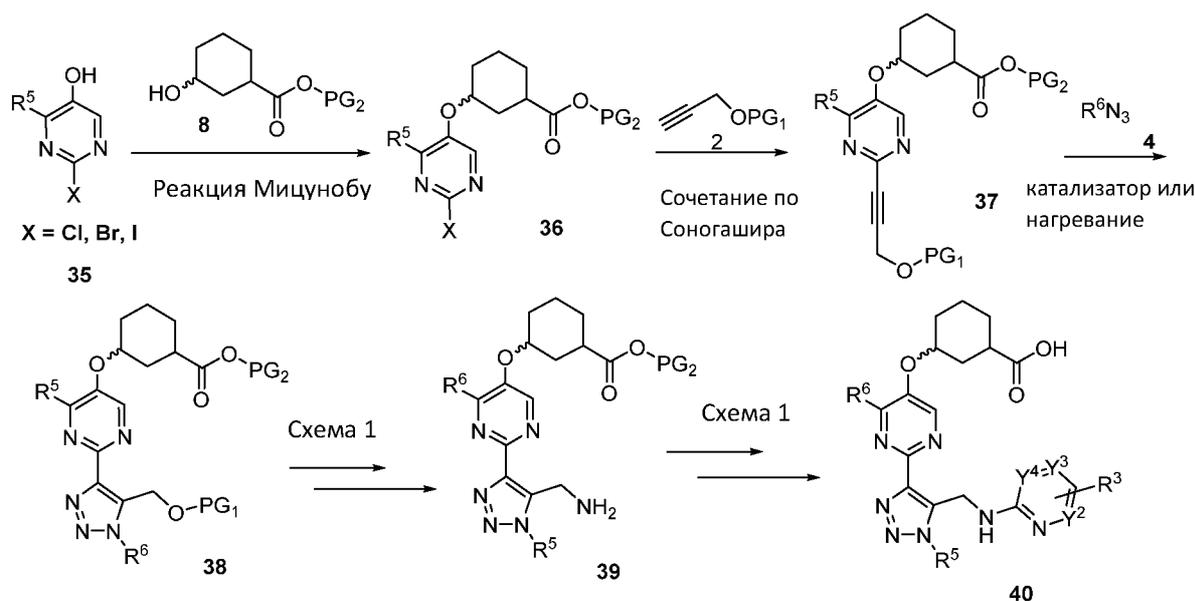


Схема 6 описывает альтернативный путь синтеза триазолазиновых кислот 16. С галоген-триазола 19 снимают защиту, чтобы получить спирт, который затем превращают в соответствующий бромид 41 (с бромлирующим средством, таким как  $\text{PBR}_3$  или  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) и затем в амин 42 (с помощью двухстадийной последовательности, как на схеме 1, с замещением бромидов на  $\text{NaN}_3$ , с последующим восстановлением азидов по Штаудингеру [ $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$ ]). Затем амин 42 подвергают катализируемому переходным металлом кросс-сочетанию (например, опосредованному палладием) с галогеназином 14 для получения триазоламина 43. Превращение бром-арил/гетероарилтриазола 43 в

соответствующий гидроксид-арил/гетероарилтриазол 44 достигается через соответствующий боронат с использованием двухстадийной последовательности [B(pin)<sub>2</sub>/Pd-катализ, за которой следует обработка H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], описанной на схеме 1. Интермедиат 44 затем подвергают реакции Мицунобу с гидроксидциклогексильным сложным эфиром 8 с последующим снятием защиты для получения желаемых триазолазиновых кислот 16 (как описано на схеме 1).

Схема 6

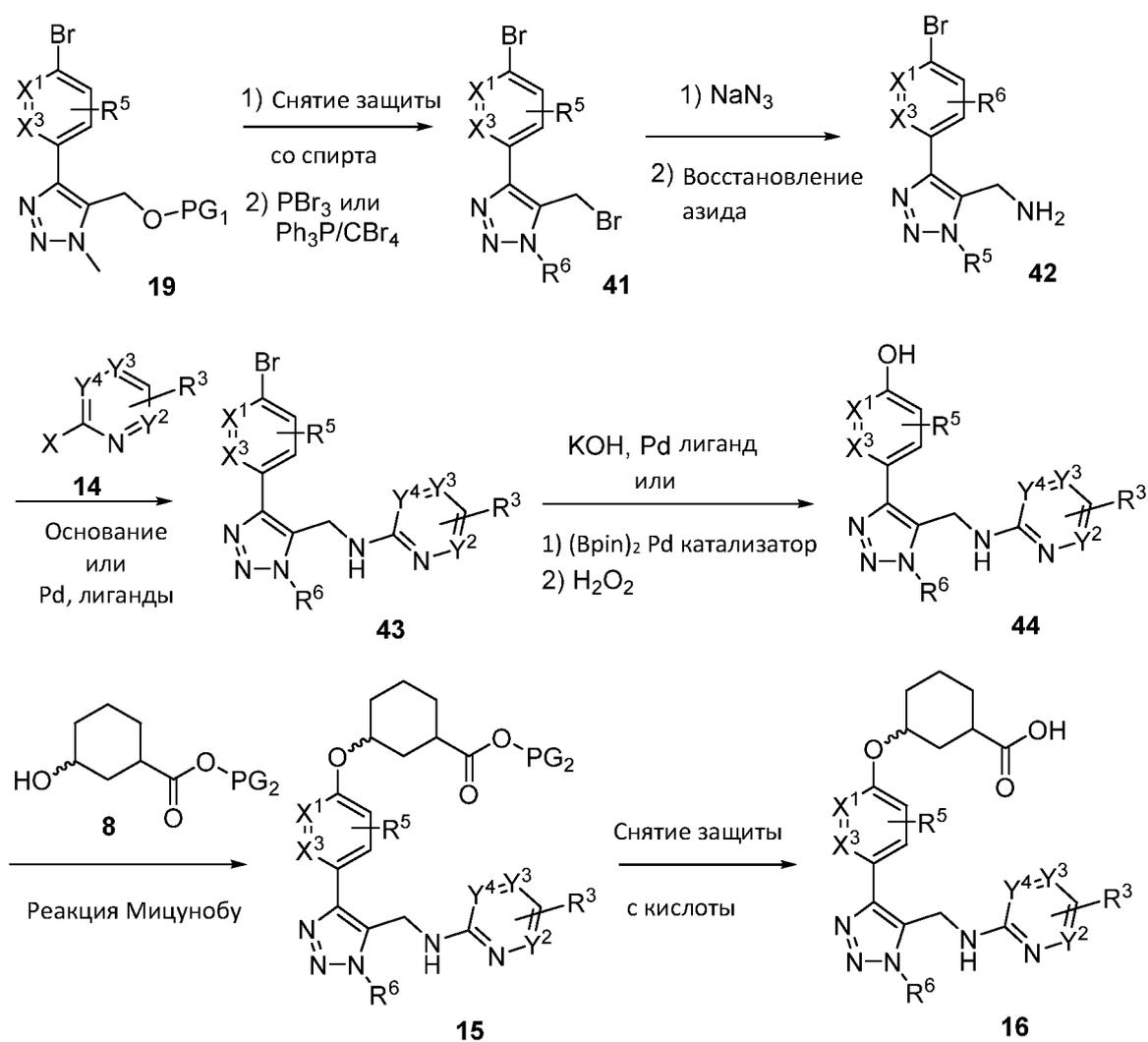


Схема 7 описывает синтез триазол-этил-азин-циклогексильных кислот 51. Триазол-метанольный интермедиат 10 окисляется до соответствующего альдегида (например, с помощью периодинана Десс-Мартина или окисления Сверна (Swern)), который затем подвергается реакции олефинирования (например, реакции олефинирования Виттига или Петерсона (Wittig или Peterson)), которая дает концевой олефин 45. Гидроборирование олефина 45 на концевом углероде (например, с 9-BBN) с

последующей окислительной обработкой дает соответствующий триазол-этиловый спирт 46. Затем триазол-этиловый спирт 46 взаимодействует с  $\text{PBr}_3$  (или другим мягким бромлирующим агентом, таким как  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) для получения соответствующего бромида 47. При замещении бромида 47 на  $\text{NaN}_3$  (или другими эквивалентными азиду реагентами) образуется азид 48, который подвергается восстановлению (например, восстановлению Штаудингера (Staudinger) с помощью  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{вода}$ ) с получением амина 49. Затем амин 49 подвергают взаимодействию с галогенпиридином/пиримидином 14 в присутствии подходящего основания или посредством катализируемого Pd аминирования с получением тризоламинопиридина/пиримидина 50, который затем подвергается снятию сложноэфирной защиты с получением желаемых триазолэтил-аминоазин-арилокси-циклогексильных кислот 51.

Схема 7

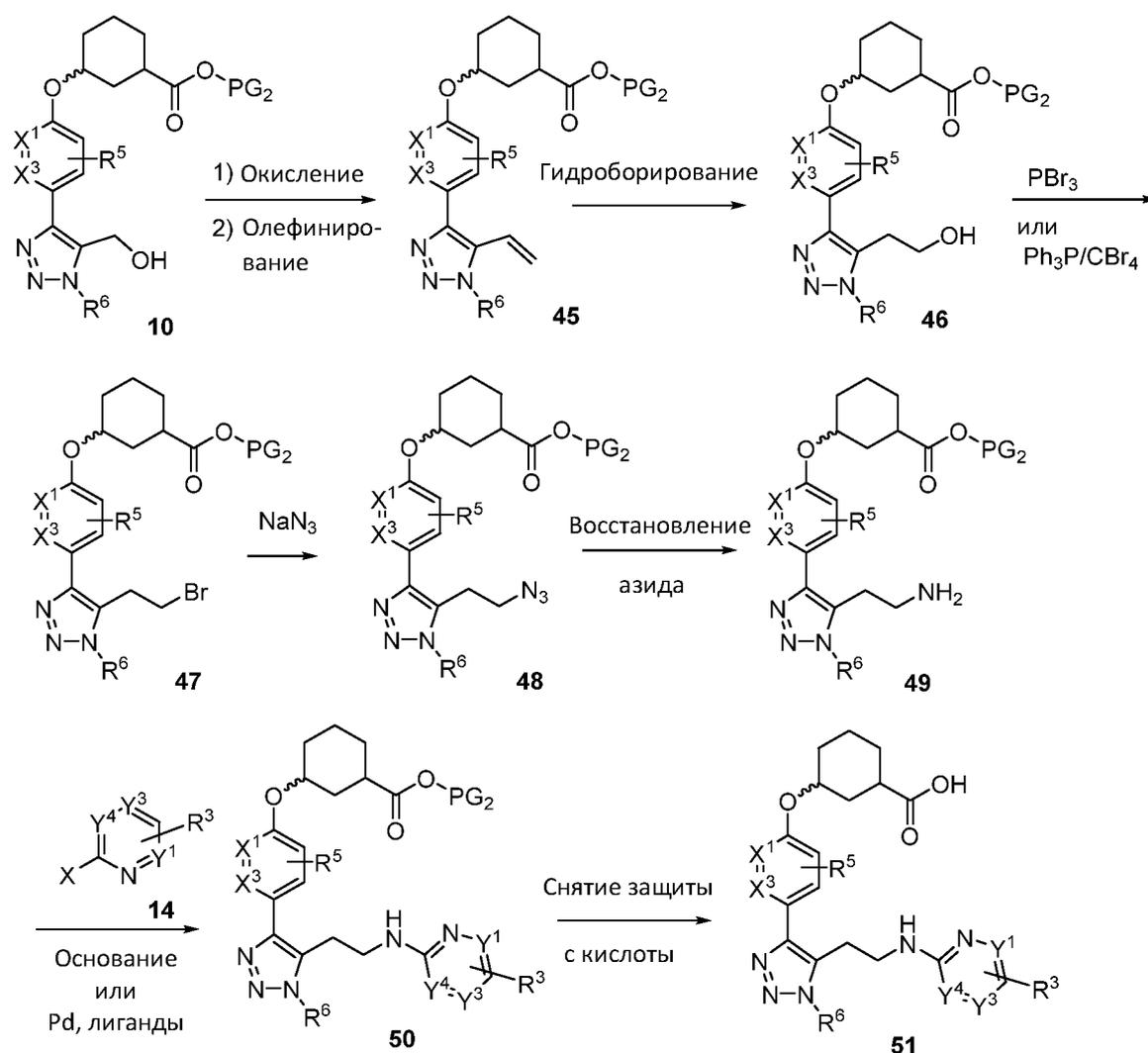


Схема 8 описывает синтез триазол-амино-азиновых кислот 56. Циклогексильный сложный эфир триазол-спирт **10** подвергается окислению до карбоновой кислоты **52** (например, непосредственно до кислоты с дихроматом пиридиния или по 2-стадийной процедуре через альдегид [окисление Сверна или периодинамом Десс-Мартина с последующим окислением  $\text{NaClO}_2$  до кислоты, например Lindgren, B. O., *Acta Chem. Sci.* **1973**, 27, 888]). Перегруппировка Курция (Curtius) соединения **52** в присутствии трет-бутанола дает триазол-NH-Вос-карбамат **53**. Снятие защиты триазол-NH-Вос-карбамата **53** в кислых условиях дает триазоламин 54. Затем триазоламин 54 подвергается катализируемой переходным металлом реакции кросс-сочетания с галогенпиридином/пиримидином **14** с получением триазоламино-азина **55** который затем подвергается снятию сложноэфирной защиты с получением желаемых триазол-этиламиноазин-арилокси-циклогексильных кислот **56**.

Схема 8

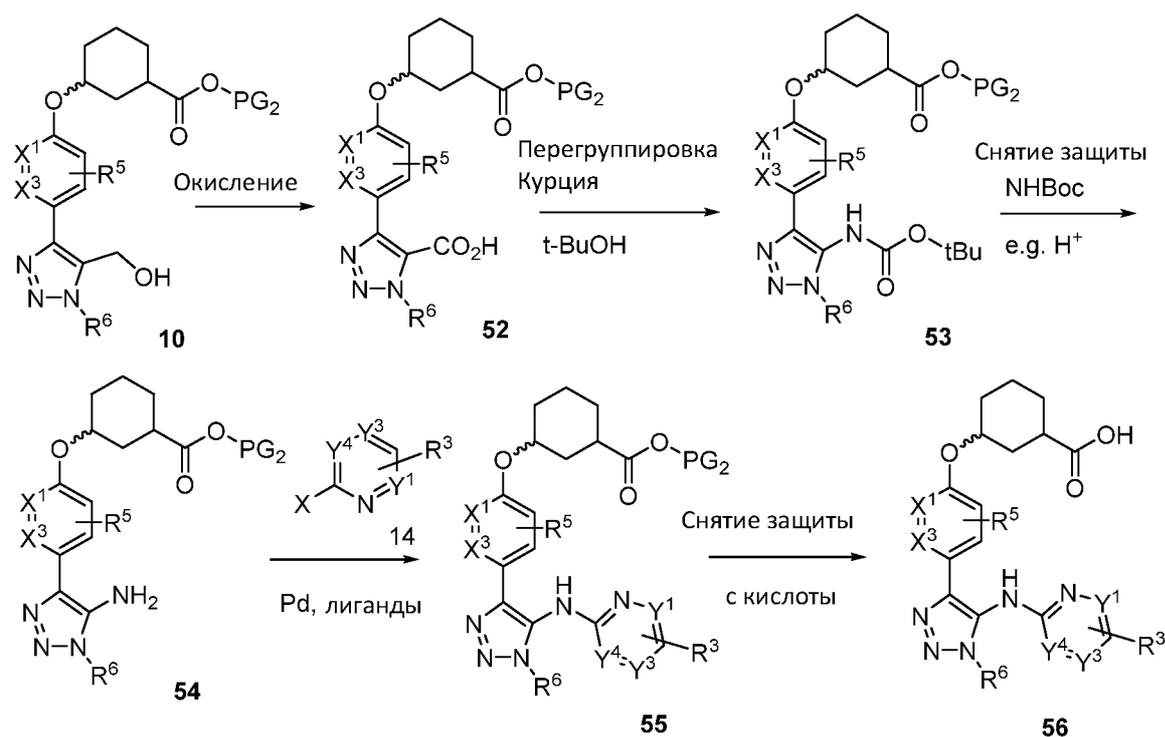


Схема 9 описывает синтез триазол-окси-азин-циклогексильных кислот 59. С циклогексильного сложного эфира триазол-спирта **10** снимают защиту, чтобы получить гидроксиметилтриазол-циклогексильную кислоту **57**. Опосредованная основанием  $\text{S}_{\text{N}}\text{AR}$  реакция триазол-спирта **57** с подходящим азин-галогенидом **58** обеспечивает требуемые триазол-окси-азин-циклогексильные кислоты **59**. Альтернативно,

циклогексильный сложный эфир триазол-спирта 10 взаимодействует с азин-галогенидом 58 либо в условиях катализа переходным металлом (например, опосредованного Pd-лигандом), либо в опосредованных основанием  $S_NAR$  условиях для получения соответствующего триазол-окси-азин-циклогексильного сложного эфира 60, который при снятии сложноэфирной защиты дает требуемые триазол-окси-азин-циклогексильные кислоты 59.

Схема 9

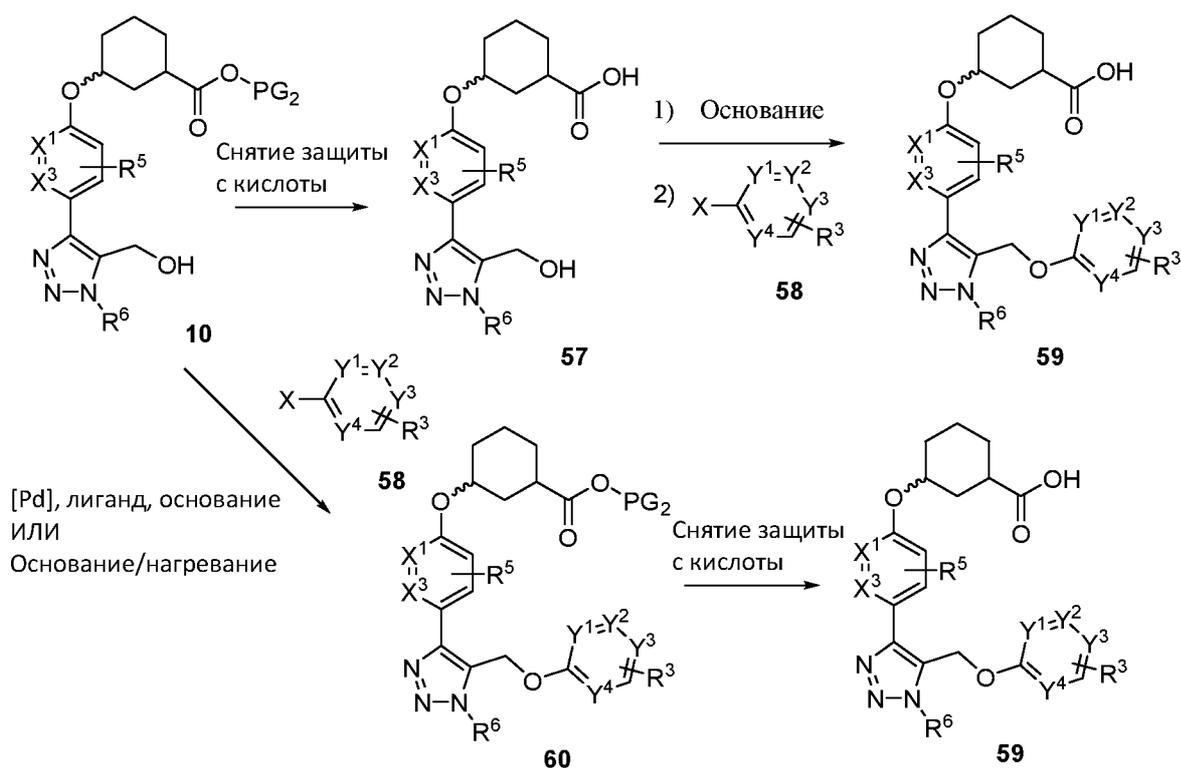


Схема 10 описывает альтернативный синтез триазол-окси-азин-циклогексильных кислот 59. Циклогексильный сложный эфир-триазолбромид 11 взаимодействует с подходящим гидроксиазином 61 в основных условиях, подходящих для замещения бромидов или опосредованных серебром (например,  $Ag_2CO_3$ ) с получением триазол-окси-азин-циклогексильного сложного эфира 60, который при снятии сложноэфирной защиты дает желаемые триазол-окси-азин-циклогексильные кислоты 59. Альтернативно, триазол-окси-азин-циклогексильный сложный эфир 60 также может быть получен реакцией взаимодействия триазол-спирта 10 и подходящего гидрокси-азина 61 в условиях реакции Мицунобу.

Схема 10

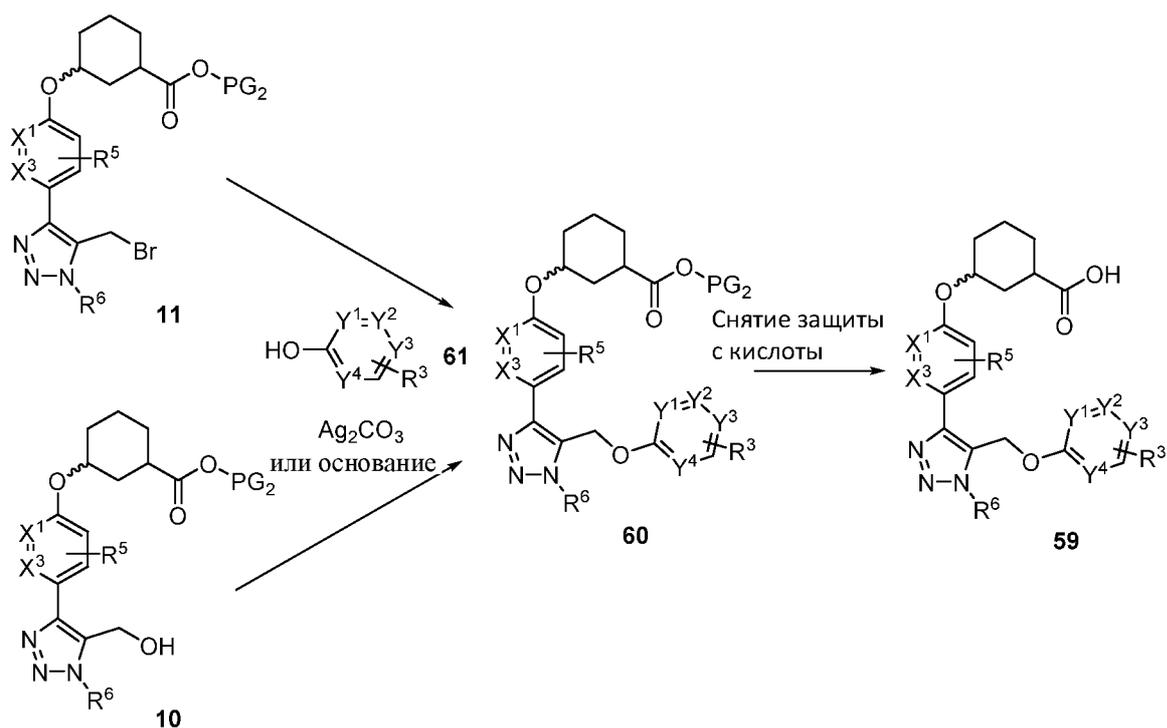


Схема 11 описывает синтез триазол-окси-азин-циклогексилтетразола 64. Реакция взаимодействия триазол-окси-азин-циклогексильной кислоты 59 с оксалилхлоридом/каталитическим DMF дают соответствующий хлорид кислоты, который при обработке с аммиаком дает циклогексиламид 62. Дегидратация циклогексиламида 62 с реагентом Берджесса (Talibi, P. et al., *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, published online 15 Sept. 2008, DOI: 10.1002/047084289X.rm095m.pub2) дает циклогексилнитрил 63. Реакция взаимодействия циклогексилнитрила 63 с азидом натрия дает циклогексилтетразол 64.

Схема 11

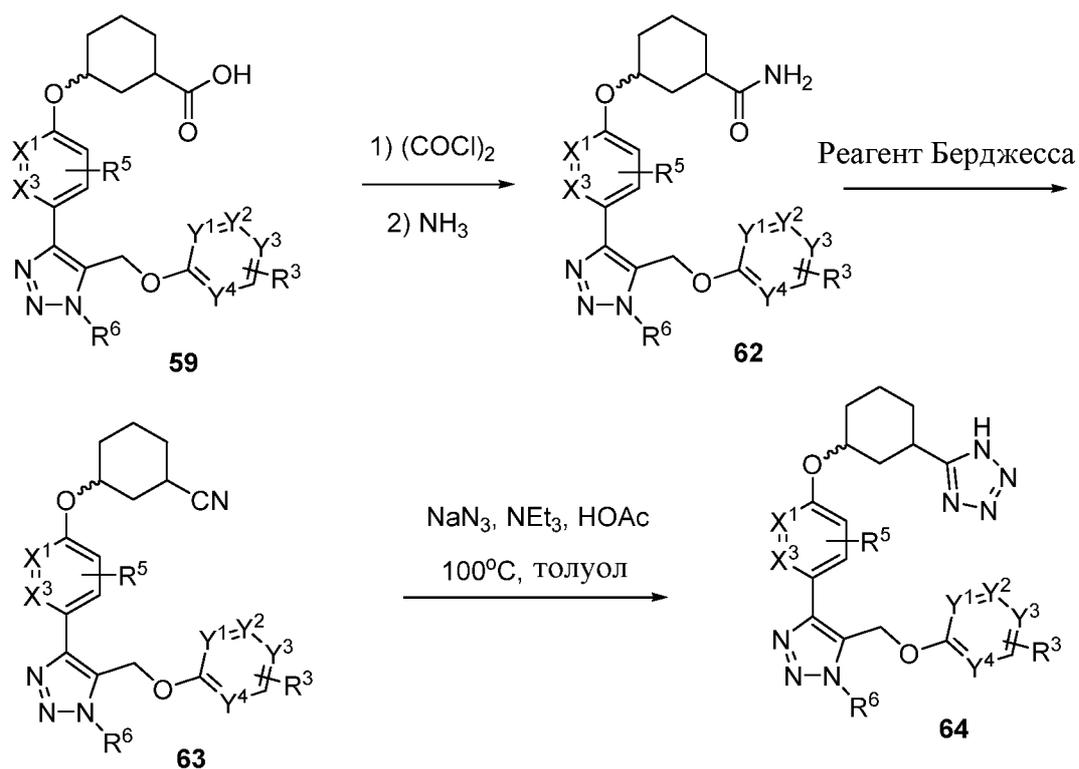
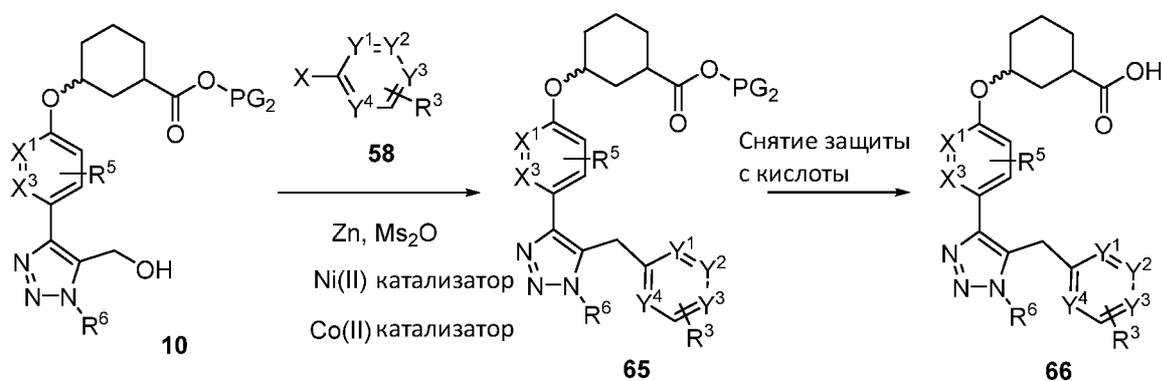


Схема 12 описывает синтез циклогексильных кислот 66. Циклогексильный сложный эфир триазол-спирта 10 превращается в соответствующий мезилат, который затем подвергается катализируемому кобальтом/никелем перекрестному электрофильному сочетанию, которое дает дигетероарилметаны 65 (Weix, D. J., *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 1115). Снятие защиты с 65 дает желаемые циклогексильные кислоты 66.

Схема 12



## VII. ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры предлагаются в качестве иллюстрации, в качестве частичного объема и конкретных вариантов осуществления изобретения и не

предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, раскрытых в данном документе, или могут быть получены с их использованием.

При необходимости, реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовались растворители класса реагентов ВЭЖХ. Если не указано иное, все коммерчески полученные реагенты использовали в том виде, в котором они были получены.

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

Способы ВЭЖХ/МС и препаративной/аналитической ВЭЖХ, используемые при характеристике или очистке Пример ов.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях от тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР обычно сообщаются следующим образом: химический сдвиг, кратность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = очевидный), константы связи (Гц) и интеграция.

В Пример ах, где спектры <sup>1</sup>H ЯМР были собраны в d<sub>6</sub>-DMSO, часто используется последовательность подавления воды. Данная последовательность эффективно подавляет сигнал воды и любые пики протонов в той же области, обычно от 3,30 до 3,65 м.д., что влияет на общую интеграцию протонов.

Термин ВЭЖХ относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому инструменту Shimadzu с одним из следующих способов:

ВЭЖХ-1: Sunfire C18 колонка (4,6 × 150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В: в течение 12 мин, затем 3 мин выдерживания в 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде: CH<sub>3</sub>CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH<sub>3</sub>CN:вода (95:5)

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

ВЭЖХ-2: XBridge Phenyl (4,6 × 150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В: в течение 12 мин, затем 3 мин выдерживания при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде: CH<sub>3</sub>CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH<sub>3</sub>CN: вода (95:5)

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

ВЭЖХ-3: CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм.

Подвижная фаза: 30% EtOH-гептан (1: 1) / 70% CO<sub>2</sub>

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

ВЭЖХ-4: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH<sub>3</sub>CN: вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc;

Подвижная фаза В: 95:5 CH<sub>3</sub>CN: вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc;

Температура: 50 °С; Градиент: от 0 до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживания при 100% В; Расход: 1,11 мл/мин; Обнаружение: УФ при 220 нм.

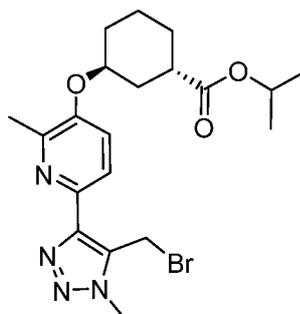
ВЭЖХ-5: Waters Acquity UPLC VEN C18, частицы 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH<sub>3</sub>CN: вода с 0,1% TFA;

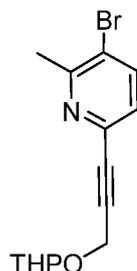
Подвижная фаза В: 95:5 CH<sub>3</sub>CN: вода с 0,1% TFA;

Температура: 50 °С; Градиент: от 0 до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживания при 100% В; Расход: 1,11 мл/мин; Обнаружение: УФ при 220 нм.

Интермедиаг 1. (1S,3S)-изопропил-3-((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

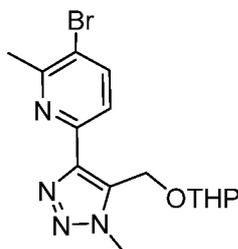


Интермедиат 1А 3-бром-2-метил-6-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)пиридин



К раствору 2,5-дибром-6-метилпиридина (5 г, 21,11 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2Н-пирана (4,44 г, 31,7 ммоль) в MeCN (42,2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (8,83 мл, 63,3 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>, затем добавляли (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,74 г, 1,06 ммоль) и CuI (0,20 г, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, после чего реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 20 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (6,0 г, 20,3 ммоль, выход 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,4, 0,4 Гц, 1H), 4,91 (t, J=3,3 Гц, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 2H). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 298,0.

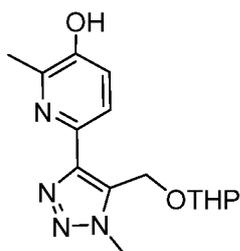
Интермедиат 1В 3-бром-2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин



Раствор интермедиата 1А (6,0 г, 20,3 ммоль) в толуоле (20 мл) и TMSCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (7,85 г, 60,8 ммоль) нагревали при 90 °С в атмосфере аргона в течение 15 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в THF (20 мл). К смеси добавляли TBAF (20,3 мл 1 М раствора в THF, 20,3 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение 10 мин реакция была завершена, как определено с помощью аналитической ВЭЖХ. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в

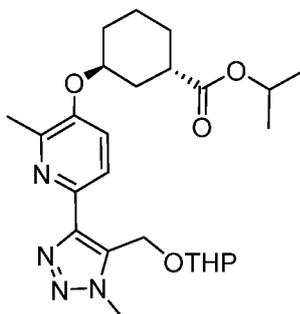
гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (2,1 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 5,39 – 5,23 (м., 4H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,91 (ddd,  $J = 11,3, 7,9, 3,3$  Гц, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,56 (br. s., 2H).

Интермедиат 1С. 2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол



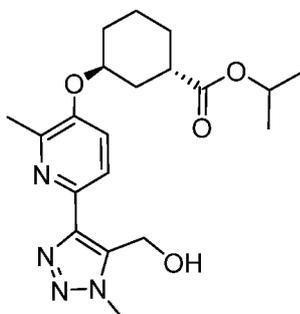
К дегазированному раствору (насыщенному с Ar 3X) интермедиата 1В (213 мг, 0,60 ммоль), бис(пинаколато)диборона (230 мг, 0,91 ммоль) и КОАс (178 мг, 1,81 ммоль) в THF добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (22 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 80 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный боронатный продукт переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. К раствору неочищенного продукта пинаколобороната (241 мг, 0,603 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,19 мл 30% водного раствора, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С и гасили путем медленного добавления насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (s, 1H) 5,28 (d,  $J = 2,4$  Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H). ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291,2$ .

Интермедиат 1D. Изопропил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору интермедиата 1C (1,18 г, 4,06 ммоль) и (1S, 3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (синтезированного в соответствии с методикой, описанной в US2007/0197788A1, 1,51 г, 8,13 ммоль) в толуоле (81 мл) добавляли  $\text{Bu}_3\text{P}$  (3,17 мл, 12,2 ммоль). К данной перемешиваемой смеси порциями добавляли (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (3,08 г, 12,2 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 50 °C в течение 120 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. В данный момент ЖХМС реакционной смеси показала желаемый продукт. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 2,62 ммоль, выход 64,4%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5,45–5,24 (m, 2H), 5,04 (dt,  $J = 12,5, 6,3$  Гц, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 (ddd,  $J = 11,2, 7,9, 3,1$  Гц, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 - 1,45 (m, 14H), 1,26 (dd,  $J = 6,4, 2,0$  Гц, 6H).

Интермедиат 1E. изопропил(1S,3S)-3-(((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



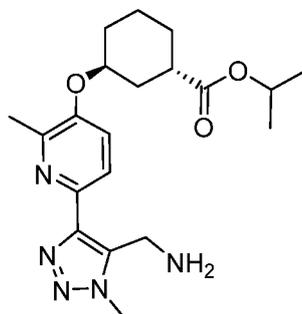
К раствору интермедиата 1D (1,7 г, 3,71 ммоль) в MeOH (37 мл) добавляли PPTS (0,932 г, 3,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , затем

экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане, 20 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде белой пены (1,36 г, 3,63 ммоль, выход 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,96 (dt, *J* = 12,5, 6,3 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 - 1,50 (m, 8H), 1,18 (dd, *J* = 6,4, 2,2 Гц, 6H).

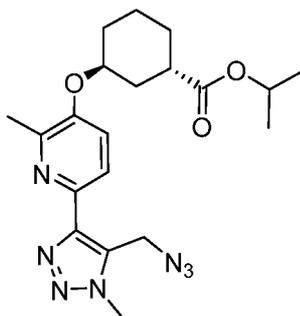
#### Интермедиат 1

К раствору интермедиата 1E (0,28 г, 0,721 ммоль) при 0 °С в DME (7 мл) добавляли PBr<sub>3</sub> (0,17 мл, 1,802 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH ~ 7. Смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (5 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc в гексанах в течение 25 минут), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 0,665 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 451,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,26 (d, *J* = 1,4 Гц, 2H), 5,03 (spt, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,27 - 1,24 (m, 6H).

Интермедиат 2. (1S,3S)-изопропил-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



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

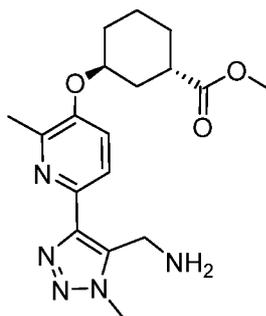


К раствору интермедиата 1F (100 мг, 0,222 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли  $\text{NaN}_3$  (36 мг, 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа; в данный момент анализ ЖХМС показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc и водой (по 10 мл каждого) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,3$ .

#### Интермедиат 2

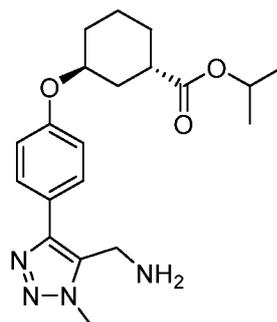
К раствору интермедиата 2A (92 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,3 мл) добавляли  $\text{Rh}_3\text{P}$  (58 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем помещали в EtOAc и воде (10 мл каждый). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ ; 100% EtOAc в течение 10 минут, затем непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение 20 минут; скорость потока = 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (81 мг, 0,21 ммоль, выход 94%) в виде бежевого масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,3$ .

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

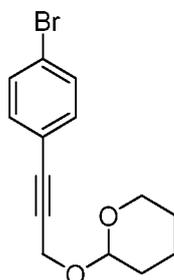


Интермедиат 3 получали из интермедиата 40 с использованием той же методики, которая была использована для синтеза интермедиата 2 из интермедиата 2А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,70 (dp,  $J = 5,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (tt,  $J = 10,5, 3,9$  Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,19 - 1,56 (m, 8H). ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,1$ .

Интермедиат 4. ( $\pm$ )-Трансизопропил-3-(4-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)цикло-гексанкарбоксилат

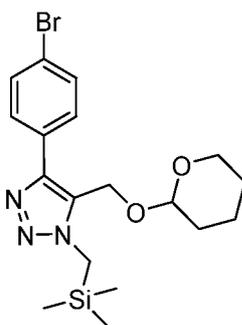


Интермедиат 4А. 2-((3-(4-Бромфенил)проп-2-ин-1-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран



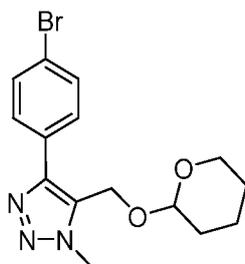
К раствору 1-бром-4-йодбензола (10,0 г, 35,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли TEA (25 мл, 177 ммоль), CuI (0,40 г, 2,12 ммоль),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0,82 г, 0,71 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (6,44 г, 46,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (120 г  $\text{SiO}_2$ ; изократический гексан/ $\text{EtOAc} = 95:5$ ), получая указанное в заголовке соединение (10,0 г, 33,9 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла. ЖХМС,  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 319,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 4,89 (t,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 2H), 3,89 (ddd,  $J = 11,5, 9,0, 2,9$  Гц, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 1,92 - 1,51 (m, 6H).

Интермедиат 4В. 4-(4-Бромфенил)-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол



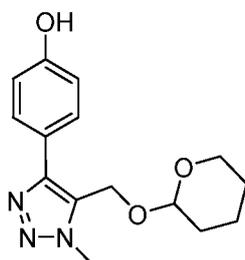
К раствору интермедиата 4А (3,0 г, 10,2 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли  $\text{TMSCH}_2\text{N}_3$  (1,8 мл, 12,2 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 15 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток хроматографировали (120  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексане в течение 25 минут, затем выдерживание при 20%  $\text{EtOAc}$  в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (667 мг, 1,57 ммоль, 15% выход) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73-7,69 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 4,84 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 1,88 - 1,51 (m, 6H), 0,23 (s, 9H).

Интермедиат 4С. 4-(4-Бромфенил)-1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол



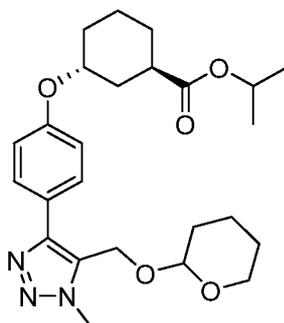
К раствору интермедиата 4В (660 мг, 1,56 ммоль) в THF (10 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,06 мл, 3,1 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли TBAF (1,87 мл 1,0 М раствора в THF; 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт хроматографировали (40 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 100% гексана до 50:50 гексан:  $\text{EtOAc}$  в течение 30 минут, выдерживание при 50% гексан:  $\text{EtOAc}$  в течение 10 минут), получая указанное в заголовке соединение (510 мг, 1,49 ммоль, выход 93%) в виде бежевого масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 4,87 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,82 (ddd,  $J = 11,3, 8,1, 3,2$  Гц, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 1,88 - 1,50 (m, 6H).

Интермедиат 4D. 4-(1-Метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенол



Смесь  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (44 мг, 0,048 ммоль), ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (81 мг, 0,191 ммоль), KOH (268 мг, 4,77 ммоль) и интермедиата 4C (281 мг, 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (3 мл) быстро вакуумировали в вакууме и засыпали Ag (повторяли 3X). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно подкисляли разбавленной водн. 1 н. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (4 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт в виде коричневого твердого вещества. Данное вещество хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc/гексаны), получая указанное в заголовке соединение (210 мг, 0,726 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,1$ .

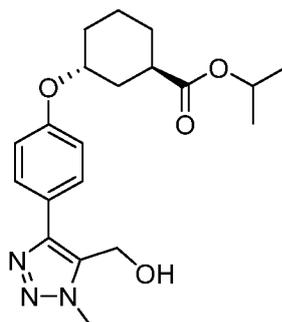
Интермедиат 4E. (±)-Транс-1,3-изопропил-3-(4-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксид)циклогексанкарбоксилат (диастереомерная смесь в тетрагидропираниловом эфире)



К смеси соединения 4D (0,19 г, 0,64 ммоль) при 0 °C, (±)-изопропил-дис-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (0,21 г, 1,15 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,16 мл, 1,15 ммоль) и  $\text{Rh}_3\text{P}$  (0,30 г, 1,15 ммоль) в THF (4 мл) добавляли по каплям DIAD (0,22 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (4 мл) и реакционную смесь подкисляли 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным

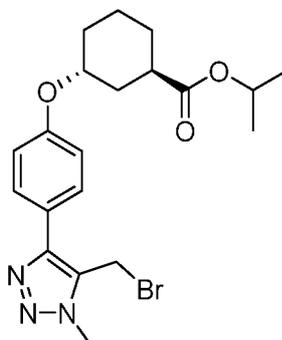
солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Полученный продукт хроматографировали (40 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 минут и при 80% EtOAc/гексаны в течение 20 минут) с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,257 ммоль, 40% выход) в виде бежевого масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458,1$ .

Интермедиат 4F. ( $\pm$ )-Транс-1,3-Изопропил-3-(4-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К раствору интермедиата 4E (115 мг, 0,251 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли PPTS (6 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ЖХМС показала, что реакция все еще не прошла полностью, поэтому смесь нагревали при 60 °C в течение еще 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 80 до 100% EtOAc в гексанах в течение 10 минут), получая указанное в заголовке соединение (84 мг, выход 90%) в виде коричневого масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,2$ .

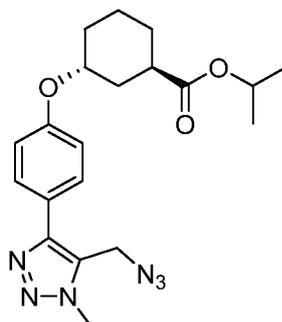
Интермедиат 4G. ( $\pm$ )-Транс-1,3-изопропил-3-(4-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К смеси интермедиата 4F (84 мг, 0,225 ммоль) при 0 °C и  $\text{CBr}_4$  (82 мг, 0,247 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли порциями  $\text{Ph}_3\text{P}$  (65 мг, 0,247 ммоль). Реакционной

смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент 25 мин от 0% до 70% EtOAc в гексане; скорость потока = 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (66 мг, 0,151 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 436,0.

Интермедиа́т 4Н. (±)-Транс-1,3-изопропил-3-(4-(5-(азидометил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



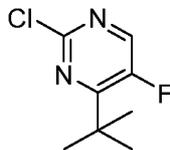
К раствору интермедиа́та 4G (65 мг, 0,149 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (24 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 5 мл каждый) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 минут органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный азидный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиа́т 4

К раствору интермедиа́та 4Н (59 мг, 0,149 ммоль) в THF (0,6 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) добавляли Rh<sub>3</sub>P (39 мг, 0,149 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 5 мл каждый) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (8 г SiO<sub>2</sub>; 100% EtOAc в течение 10 минут и затем непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 15 минут; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (47 мг, 0,126 ммоль, выход 84%) в виде бежевого масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 373,1.

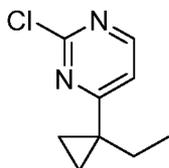
Ряд промежуточных аминоазинов для синтеза Примеров в следующих таблицах 1, 2 и 3 получали следующим образом:

Интермедиат 5. 4-(*tert*-Бутил)-2-хлор-5-фторпиримидин



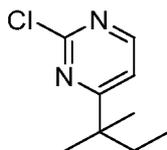
Смесь 2-хлор-5-фторпиримидина (811 мг, 6,12 ммоль), пивалево́й кислоты (500 мг, 4,90 ммоль),  $\text{AgNO}_3$  (166 мг, 0,98 ммоль),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,3 мг, 4,90 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (80 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексане, 25 мин), получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 1,33 ммоль, выход 27%) в виде бесцветного масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 1,41 (d,  $J = 1,3$  Гц, 9H).

Интермедиат 6. 2-Хлор-4-(1-этилциклопропил)пиримидин



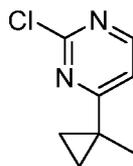
Интермедиат 6 получали из 2-хлорпиримидина и 1-этилциклопропанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183,2$ .

Интермедиат 7. 2-Хлор-4-(*tert*-пентил)пиримидин



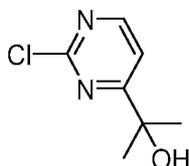
Интермедиат 7 получали из 2-хлорпиримидина и 2,2-диметилбутановой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185,2$ .

Интермедиат 8. 2-Хлор-4-(1-метилциклопропил)пиримидин



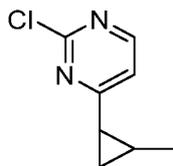
Интермедиат 8 получали из 2-хлорпиримидина и 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 169,2$ .

Интермедиат 9. 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропан-2-ол



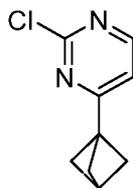
К смеси 2-хлорпиримидина (776 мг, 6,77 ммоль), 2-фтор-2-метилпропановой кислоты (575 мг, 5,42 ммоль) в DCM (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли AgNO<sub>3</sub> (184 мг, 1,08 ммоль) и K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,47 г, 5,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал хроматографировали (24 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc: гексаны в течение 35 минут, затем 5 минут выдерживания) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, 0,678 ммоль, выход 12,5%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 1,58 (s, 6H).  $[M+H]^+ = 173,2$ .

Интермедиат 10. 2-Хлор-4-(2-метилциклопропил)пиримидин



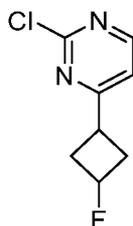
Интермедиат 10 получали из 2-хлорпиримидина и 2-метилциклопропанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 169,2$ .

Интермедиат 11. 4-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-хлорпиримидин



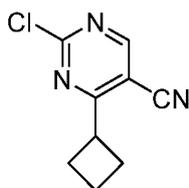
Интермедиат 11 получали из 2-хлорпиримидина и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 181,2$ .

Интермедиат 12. 2-Хлор-4-(3-фторциклобутил)пиримидин



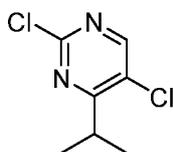
Интермедиат 12 получали из 2-хлорпиримидина и 3-фторциклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 187,2$ .

Интермедиат 13. 2-Хлор-4-циклобутилпиримидин-5-карбонитрил



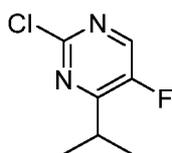
Интермедиат 13 получали из 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила и циклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 194,2$ .

Интермедиат 14. 2,5-Дихлор-4-изопропилпиримидин



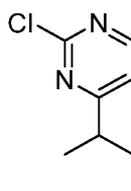
Интермедиат 14 получали из 2,5-дихлорпиримидина и изомасляной кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

Интермедиат 15. 2-Хлор-5-фтор-4-изопропилпиримидин



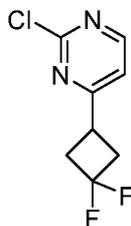
Интермедиат 15 получали из 2-хлор-5-фторпиримидина и изомасляной кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175,2$ .

Интермедиат 16. 4-(втор-Бутил)-2-хлорпиримидин



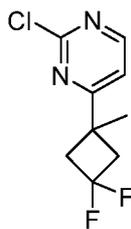
Интермедиат 16 получали из 2-хлорпиримидина и 2-метилбутановой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171,2$ .

Интермедиат 17. 2-Хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин



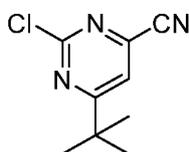
Интермедиат 17 получали из 2-хлорпиримидина и 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205,1$ .

Интермедиат 18. 2-Хлор-4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)пиримидин



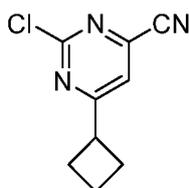
Интермедиат 18 получали из 2-хлорпиримидина и 3,3-дифтор-1-метилциклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 219,3$ .

Интермедиат 19. 6-(*tert*-Бутил)-2-хлорпиримидин-4-карбонитрил.



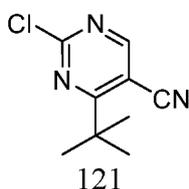
Интермедиат 19 получали из 2-хлорпиримидин-4-карбонитрила и пивалевой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (s, 1H), 1,38 (s, 9H).

Интермедиат 20. 2-Хлор-6-циклобутилпиримидин-4-карбонитрил



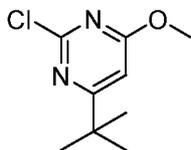
Интермедиат 20 получали из 2-хлорпиримидин-4-карбонитрила и циклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 194,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (s, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 4H), 2,20 - 1,92 (m, 2H).

Интермедиат 21. 4-(*tert*-Бутил)-2-хлорпиримидин-5-карбонитрил.

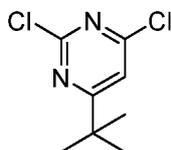


Интермедиат 21 получали из 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила и пивалевой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 196,0$ .

Интермедиат 22. 4-(*трет*-Бутил)-2-хлор-6-метоксипиримидин.



Интермедиат 22А. 4-(*трет*-Бутил)-2,6-дихлорпиримидин

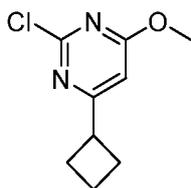


Интермедиат 22А получали из 2,4-дихлорпиримидина и пивалевой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 205,1$ .

Интермедиат 22

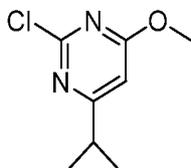
К раствору 4-(*трет*-бутил)-2,6-дихлорпиримидина (60 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли NaOMe (0,59 мл 0,5 М раствора в MeOH, 0,29 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме, получая белое твердое вещество, которое разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (8 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 20% EtOAc: гексан в течение 20 мин), получая указанное в заголовке соединение (58 мг, 0,29 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 201,1$ .

Интермедиат 23. 2-Хлор-4-циклобутил-6-метоксипиримидин



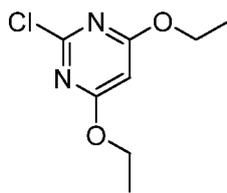
Интермедиат 23 получали из 2,4-дихлорпиримидина и циклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 18. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 199,1$ .

Интермедиат 24. 2-Хлор-4-изопропил-6-метоксипиримидин



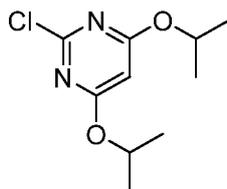
Интермедиат 24 получали из 2,4-дихлорпиримидина и изомасляной кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 18. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 187,1$ .

Интермедиат 25. 2-Хлор-4,6-диэтоксипиримидин



К раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (300 мг, 1,64 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли NaOEt (1,06 г, 3,27 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме, получая белое твердое вещество, которое разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (325 мг, 1,60 ммоль, выход 98%) в виде оранжевого масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 203,1$ .

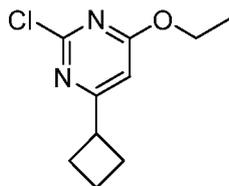
Интермедиат 26. 2-Хлор-4,6-диизопропокси-пиримидин



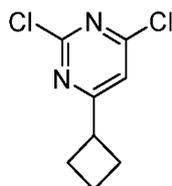
К раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (300 мг, 1,64 ммоль) в iPrOH (8 мл) добавляли пропан-2-олат натрия (268 мг, 3,27 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный белый твердый продукт разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (376 мг, 1,63 ммоль, выход 100%) в виде масла оранжевого цвета. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 231,1.

Интермедиат 27. 2-Хлор-4-циклобутил-6-этоксипиримидин



Интермедиат 27А. 2,4-дихлор-6-циклобутилпиримидин

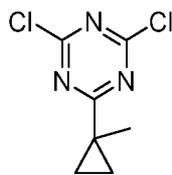


Интермедиат 23А получали из 2,4-дихлорпиримидина и циклобутанкарбоновой кислоты с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 203,1.

Интермедиат 27

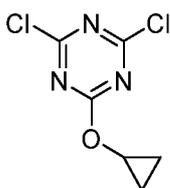
К раствору 2,4-дихлор-6-циклобутилпиримидина (100 мг, 0,49 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли NaOEt (160 мг, 0,49 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученный белый твердый продукт разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме, получая соединение (100 мг, 0,47 ммоль, 95% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 213,1.

Интермедиат 28. 2,4-Дихлор-6-(1-метилциклопропил)-1,3,5-триазин



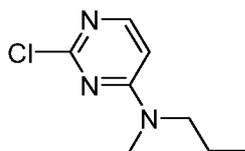
К смеси 2,4-дихлор-1,3,5-триазина (150 мг, 1,0 ммоль), 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,80 ммоль),  $\text{AgNO}_3$  (27,1 мг, 0,160 ммоль) и персульфата калия (216 мг, 0,80 ммоль) добавляли DCM (3 мл) и воду (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 49%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 - 1,24 (m, 5H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).

Интермедиат 29. 2,4-Дихлор-6-циклопропокси-1,3,5-триазин

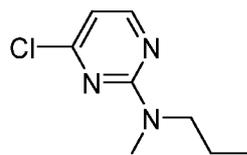


К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (241 мг, 1,31 ммоль) в THF (3 мл) при -78 °C добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (362 мг, 2,62 ммоль) и затем раствор циклопропанола (76 мг, 1,31 ммоль) в THF (0,50 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре, затем распределяли между EtOAc и водой (по 20 мл каждого). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (32 мг, 12%) в виде бесцветного масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205,9$ . Материал использовался на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Интермедиат 30. 2-Хлор-N-метил-N-пропилпиримидин-4-амин.



Интермедиа́т 31. 4-хлор-N-метил-N-пропилпиримидин-2-амин.

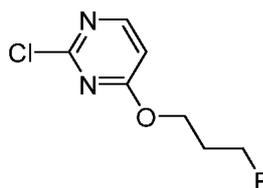


К раствору 2,4-дихлорпиримидина (200 мг, 1,34 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли N-метилпропан-1-амин (0,13 мл, 1,34 ммоль) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,26 мл, 1,48 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (24 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 40% EtOAc: гексаны в течение 13 мин, затем выдерживание в течение 3 мин; скорость потока: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 30 (173 мг, 0,932 ммоль, выход 69,4%) и указанного в заголовке соединения 31 (28 мг, 0,151 ммоль, выход 11,2%) в виде бесцветных масел.

Интермедиа́т 30.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 6,31 (d,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 3,48 (br s, 2H), 3,10 (br s, 3H), 1,67 (p,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186,2$ .

Интермедиа́т 31.1  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 6,47 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186,2$ .

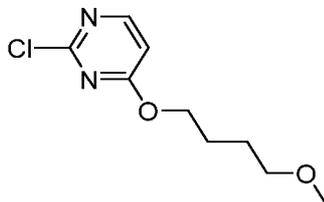
Интермедиа́т 32. 2-хлор-4-(3-фторпропокси)пиримидин



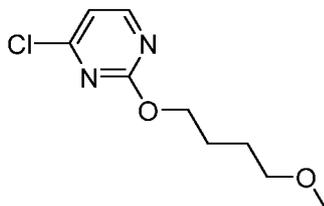
К 0 °C раствору 3-фторпропан-1-ола (314 мг, 4,03 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaH (161 мг 60% дисперсии в масле, 4,03 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли 2,4-дихлорпиримидин (500 мг, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3  $\times$  5 мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (80 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100% DCM: гексаны в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 10 минут), получая указанное в заголовке соединение (469 мг, 2,461 ммоль, выход 73,3%) в

виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 2H), 4,61 - 4,48 (m, mH), 2,28 - 2,16 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,1$ .

Интермедиат 33. 2-хлор-4-(4-метоксибутоксипиримидин



Интермедиат 34. 4-хлор-2-(4-метоксибутоксипиримидин

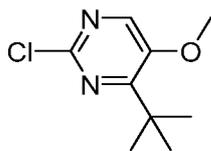


Раствор 2,4-дихлорпиримидина (200 мг, 1,334 ммоль) и 4-метоксибутан-1-ола (168 мг, 1,611 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (371 мг, 2,69 ммоль) в ацетоне (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали и промывали DCM (2 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ , непрерывный градиент от 0 до 30% EtOAc: гексаны в течение 12 минут, затем 5 минут выдерживания), получая смесь (соотношение  $\sim 4:1$ ) 2-хлор-4-(4-метоксибутоксипиримидин (основной продукт) и 4-хлор-2-(4-метоксибутоксипиримидин (минорный продукт) (общий выход обоих изомеров = 50 мг, 0,231 ммоль, выход 17%) в виде бесцветного масла.

Интермедиат 33. 2-Хлор-4-(4-метоксибутоксипиримидин.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,44 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,46 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,88 (tt,  $J = 8,7, 6,7$  Гц, 2H), 1,74 (tt,  $J = 8,7, 6,7$  Гц, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,1$ .

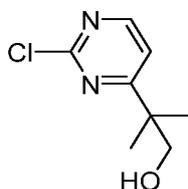
Интермедиат 34. 4-Хлор-2-(4-метоксибутоксипиримидин.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 6,99 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 4,42 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,46 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,89 (tt,  $J = 8,7, 6,7$  Гц, 2H), 1,76 (tt,  $J = 8,7, 6,7$  Гц, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,1$ .

Интермедиа́т 35. 4-(трет-Бутил)-2-хлор-5-метокси́пиримидин



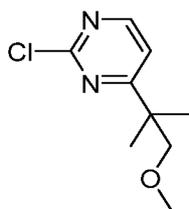
К смеси 2-хлор-5-метокси́пиримидина (885 мг, 6,12 ммоль), пивалево́й кислоты (500 мг, 4,90 ммоль) в DCM (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли AgNO<sub>3</sub> (166 мг, 0,979 ммоль) и K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1323 мг, 4,90 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем экстрагировали DCM (20 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл). Органический экстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 30% EtOAc: гексан в течение 15 минут, затем выдерживание при 30% в течение 10 минут), получая указанное в заголовке соединение (110 мг, 0,548 ммоль, выход 11,2%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). [M+H]<sup>+</sup> = 201,2.

Интермедиа́т 36. 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропан-1-ол



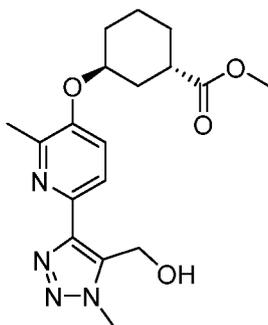
К смеси 2-хлорпиримидина (606 мг, 5,29 ммоль), 3-гидрокси-2,2-диметилпропановой кислоты (500 мг, 4,23 ммоль) в DCM (15 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл) добавляли AgNO<sub>3</sub> (144 мг, 0,847 ммоль) и K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,14 г, 4,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем разбавляли DCM (20 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (24 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc: гексан в течение 15 минут) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,482 ммоль, выход 11,39%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). [M+H]<sup>+</sup> = 187,2.

Интермедиат 37. 2-хлор-4-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин



NaH (24 мг 60% масляной дисперсии, 0,6 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (75 мг, 0,4 ммоль) в DMF (1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, после чего добавляли MeI (0,050 мл, 0,80 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge C18, 19 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA. Градиент: от 0 до 100% В в течение 10 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; поток: 20 мл/мин, что дает указанное в заголовке соединение (40 мг, 0,199 ммоль, выход 49,6%) в виде бесцветного масла., <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). [M+H]<sup>+</sup> = 201,2.

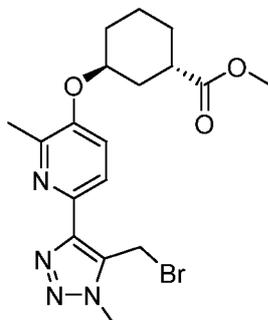
Интермедиат 38. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Интермедиат 38 синтезировали из (1S, 3R)-метил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата и интермедиата 1C (с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 1 из (1S, 3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата и интермедиата 1C). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6

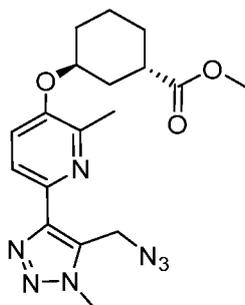
Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (dp,  $J = 5,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,82 (tt,  $J = 10,2, 3,9$  Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 - 1,54 (m, 8H). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 361,2$ .

Интермедиат 39. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



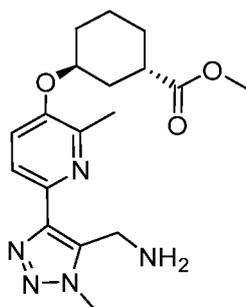
К к раствору интермедиата 38 (1,0 г, 2,77 ммоль) в DCM (25 мл) при 0 ° С добавляли  $PBr_3$  (0,26 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем нейтрализовали медленным добавлением насыщ. водн.  $NaHCO_3$ ; смесь экстрагировали  $EtOAc$  ( $3 \times 25$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором (каждый по 15 мл), сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали ( $SiO_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100%  $EtOAc$  в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение в виде белой пены (1,10 г, 2,6 ммоль, выход 92%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 2H), 4,73 (dp,  $J = 4,7, 2,6$  Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (tt,  $J = 10,6, 4,0$  Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 - 1,60 (m, 8H).). МС (ESI)  $m/z$  : 425,1 ( $M+2+H$ ) $^+$ .

Интермедиат 40. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(азидометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



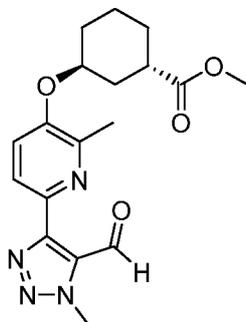
Интермедиат 40 синтезировали из интермедиата 39 (с использованием той же методики, которая была использована для синтеза интермедиата 2А из интермедиата 1). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 386,1$ .

Интермедиат 41. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору интермедиата 40 (92 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P (58 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворяли в EtOAc и воде (по 10 мл каждого). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Отделенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO<sub>2</sub>; 100% EtOAc в течение 10 минут, затем непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 20 минут; скорость потока = 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 0,21 ммоль, выход 94%) в виде бежевого масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 388,3$ .

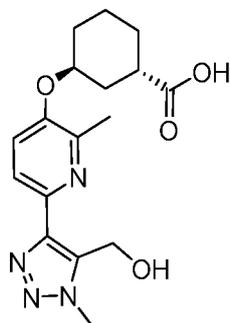
Интермедиат 42. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору интермедиата 38 (0,37 г, 1,03 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) последовательно добавляли NaHCO<sub>3</sub> (0,43 г, 5,13 ммоль) и периодиан Десс-Мартина (0,52 г, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего анализ ТСХ (гексан/EtOAc = 1/3) показал появление продукта. Реакционную смесь

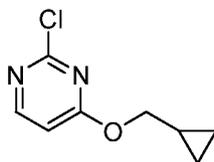
фильтровали через целит, который промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали насыщен. вод. NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (365 мг, 1,02 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 359,1.

Интермедиат 43. (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору интермедиата 1E (0,62 г, 1,596 ммоль) при RT в MeOH (2 мл) добавляли водный раствор KOH (0,448 г, 7,98 ммоль, в 2 мл воды) при RT по каплям. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и подкисляли конц. HCl до pH ~ 3. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили при RT, получая указанное в заголовке соединение (0,45 г, 1,30 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 347,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,83 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,77 (s, 1H) 4,03 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 8H).

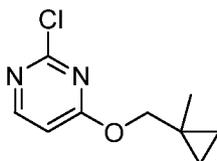
Интермедиат 44. 2-Хлор-4-(циклопропилметокси)пиримидин



К 0 °С раствору циклопропилметанола (290 мг, 4,03 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaN (161 мг 60% дисперсии в масле, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего добавляли 2,4-дихлорпиримидин (500 мг, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили водой (2 мл) и экстрагировали

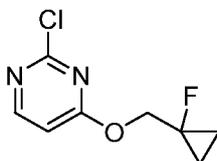
EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 20% EtOAc в гексане в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, выход 97%) в виде бесцветного масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 185,1.

Интермедиат 45. 2-Хлор-4-((1-метилциклопропил) метокси)пиримидин



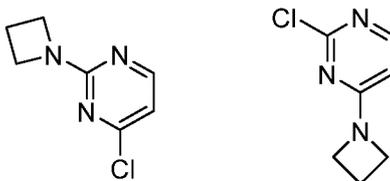
Интермедиат 45 получали из 2,4-дихлорпиримидина и (1-метилциклопропил)метанола, используя ту же методику, которая была использована для синтеза интермедиата 44. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,65 - 0,56 (m, 2H), 0,50 - 0,40 (m, 2H).

Интермедиат 46. 2-Хлор-4-((1-фторциклопропил) метокси)пиримидин



Интермедиат 46 получали из 2,4-дихлорпиримидина и (1-фторциклопропил)метанола, используя ту же методику, которая была использована для синтеза интермедиата 44. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, *J* = 5,0 Гц), 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H).

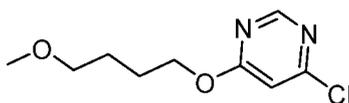
Интермедиат 47. 2-(Азетидин-1-ил)-4-хлорпиримидин/4-(азетидин-1-ил)-2-хлорпиримидин



К раствору 2,4-дихлорпиримидина (200 мг, 1,34 ммоль) при RT в DCM (2,5 мл) добавляли азетидин (0,14 мл, 2,01 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,35 мл, 2,01 ммоль). Смесь нагревали при 100 °C в течение 2,5 ч, затем охлаждали до

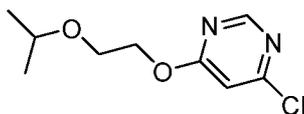
комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь хроматографировали (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 30% EtOAc в гексанах в течение 15 минут, затем 5 минут выдерживания; непрерывный градиент от 30 до 80% EtOAc в гексанах в течение 15 минут, затем 5 минут выдерживания) с получением в качестве первого элюирующего продукта 2-(азетидин-1-ил)-4-хлорпиримидина (37 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества (ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 170,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400) МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 4H), 2,45 - 2,34 (m, 2H)) и в качестве второго элюирующего продукта 4-(азетидин-1-ил)-2-хлорпиримидин (180 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества (ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 170,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,16 (m, 4H), 2,54 - 2,42 (m, 2H)).

Интермедиат 48. 4-Хлор-6-(4-метоксибutoкси)пиримидин



К раствору 4-метоксибутан-1-ола (734 мг, 7,05 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (752 мг 60% масляной дисперсии, 18,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего порциями добавляли 4,6-дихлорпиримидин (700 мг, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, затем добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл); Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 20% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (770 мг, выход 76%) в виде бесцветного масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 217,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,45 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H).

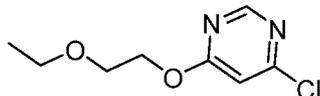
Интермедиат 49. 4-Хлор-6-(2-изопропоксиэтокси)пиримидин



Интермедиат 49 получали из 4,6-дихлорпиримидина и 2-изопропоксиэтан-1-ола, используя ту же методику, которая была использована для синтеза интермедиата 48.

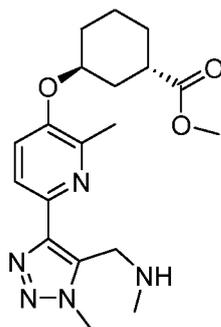
ЖХМС,  $[M+H]^+ = 217,2$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 2H), 3,79 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 1,21 (d,  $J = 6,1$  Гц, 6H).

Интермедиат 50. 4-Хлор-6-(2-этоксиэтокси)пиримидин



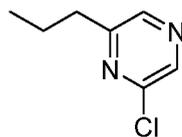
Интермедиат 50 получали из 4,6-дихлорпиримидина и 2-этоксиэтан-1-ола, используя ту же методику, которая была использована для синтеза интермедиата 49. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 203,2$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,59 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Гц, 4H).

Интермедиат 51. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((метиламино)метил))-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



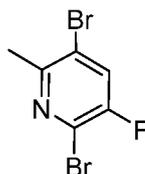
К раствору интермедиата 42 (325 мг, 0,91 ммоль) при RT в MeOH (3,6 мл) добавляли  $MeNH_2 \cdot HCl$  (92 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут; затем добавляли  $NaBH_3CN$  (85 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем распределяли между EtOAc и 1,0 M водн.  $K_2HPO_4$ . Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали в вакууме. Вязкое желтое масло хроматографировали ( $SiO_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 10% MeOH в DCM), получая указанное в заголовке соединение (180 мг, 53%) в виде прозрачного бесцветного масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 374,2$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H).

Интермедиат 52. 2-Хлор-6-пропилпиразин

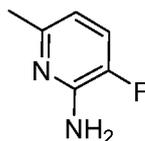


К 0 °С раствору 2,6-дихлорпиридина (500 мг, 3,36 ммоль) и ацетилацетоната железа (III) (119 мг, 0,336 ммоль) в THF (4,9 мл) и NMP (0,49 мл) по каплям добавляли n-Pr-MgCl (1 М в 2-МеТНФ, 5,0 мл, 5,0 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов, затем гасили насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 10% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение (180 мг, 34%) в виде желтого масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 157,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 1,80 (sxt, J = 7,5 Гц, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Интермедиат 53. 2,5-дибром-3-фтор-6-метилпиридин

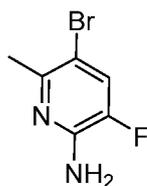


Интермедиат 53А. 3-фтор-6-метилпиридин-2-амин



К раствору 2-бром-3-фтор-6-метилпиридина (5,0 г, 26,3 ммоль) в этиленгликоле (50 мл) и водн. 28% NH<sub>4</sub>OH (63 мл, 450 ммоль) добавляли Cu<sub>2</sub>O (0,19 г, 1,32 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,73 г, 5,26 ммоль) и N1, N1-димилэтан-1,2-диамин (0,29 мл, 2,63 ммоль). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub>, затем нагревали при 80 °С в течение ночи в герметичной пробирке, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение (2,81 г, выход 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (dd, J = 10,6, 8,1 Гц, 1H), 6,47 (dd, J = 8,0, 3,0 Гц, 1H), 4,55 (br. s., 2H), 2,38 (s, 3H).

### Интермедиа́т 53В. 5-бром-3-фтор-6-метилпиридин-2-амин

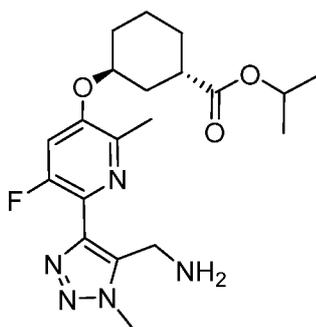


К 0 °С раствору интерме́диата 53А (3,91 г, 31,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (100 мл) порциями добавляли NBS (5,52 г, 31,0 ммоль), поддерживая температуру реакции на уровне ≤5 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; изократический 30% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (6,14 г, выход 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,59 (br. s., 2H), 2,48 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H).

### Интерме́диат 53

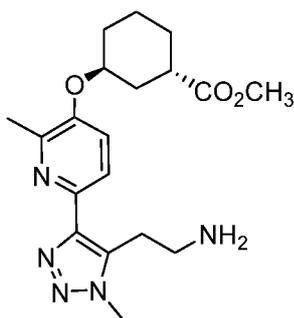
К поддерживаемому при 0 °С раствору водн. 48% HBr (23,7 мл, 210 ммоль, 48%) медленно добавляли порциями интерме́диат 53В (6,14 г, 29,9 ммоль). Br<sub>2</sub> (3,09 мл, 59,9 ммоль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакции при 5 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (5,17 г, 74,9 ммоль) в воде (10 мл), поддерживая температуру реакции при 5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем выливали в ледяную воду, подщелачивая с помощью 50% водн. NaOH и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали водн. 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 25% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение (3,90 г, выход 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,64 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H).

Интерме́диат 54. Изопропил-(1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

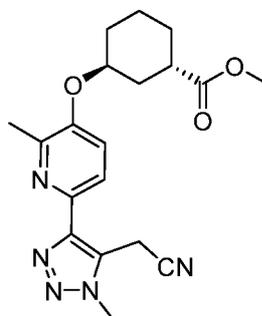


Интермедиат 54 получали с использованием той же синтетической последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 2. Интермедиат 53 использовали вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина на стадии интермедиата 1А. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 406$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,07 (d,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 5H), 1,71 - 1,59 (m, 3H), 1,26 (dd,  $J = 6,2, 4,5$  Гц, 6H).

Интермедиат 55. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(2-аминоэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Интермедиат 55А. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(цианометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



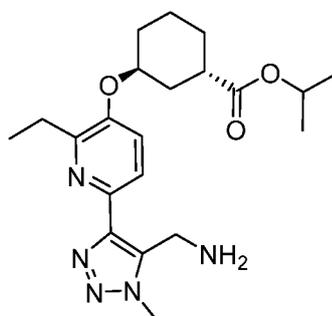
К раствору интермедиата 39 (1,10 г, 2,60 ммоль) в MeCN (10 мл) порциями добавляли NaCN (0,127 г, 2,60 ммоль) в DMSO(10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,864 г, 2,34 ммоль, выход 90%). МС(+) $\text{МС} = 370,2$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,59 (m, 7H).

#### Интермедиат 55

К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору интермедиата 55А (155 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (10 мг, 0,042 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (32 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч; добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5: 95 MeCN: $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN:  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В; Расход: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. (130 мг; 0,35 ммоль, выход 83%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (br. s., 1H), 8,63 (br. s., 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (br d,  $J = 5,1$  Гц, 4H), 2,84 (br. s.,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

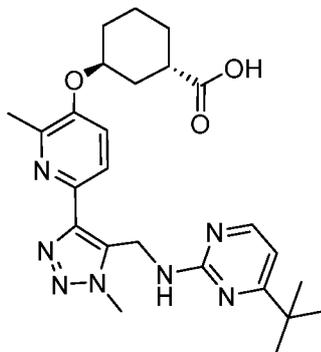
Интермедиат 56. Изопропил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Интермедиат 56 синтезировали согласно той же последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 40, за исключением того, что в качестве

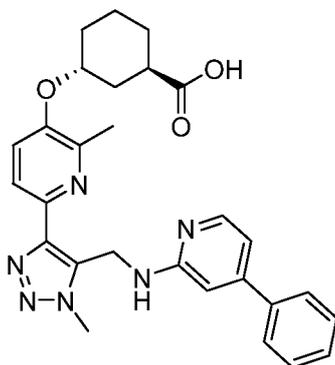
исходного вещества использовали 2,5-дибром-6-этил-пиридин вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 402,2$ .

Пример 1. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



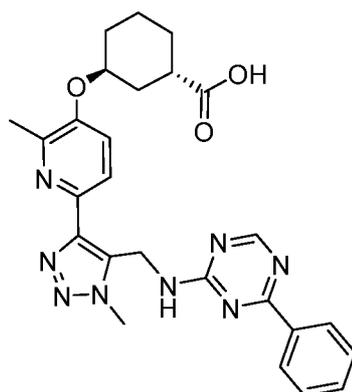
К раствору интермедиата 3 (5 мг, 0,014 ммоль) в *n*-BuOH (0,5 мл) добавляли 4-(трет-бутил)-2-хлорпиримидин (4 мг, 0,021 ммоль) и *i*PR<sub>2</sub>NEt (5 мкл, 0,028 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 180 °С в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,070 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл), и затем смесь доводили до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5: 95 MeCN: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем 5 мин выдерживания при 100% В; 20 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг, 10,7 мкмоль, 77% выход). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 480,1$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 6,62 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,97 (br. s., 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,00 - 1,43 (m, 10H), 1,08 (br. s., 9H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 26 нМ.

Пример 2. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

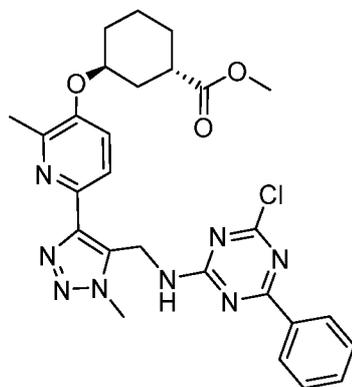


К поддерживаемому при RT раствору 4-фенилпиридин-2-амина (8 мг, 0,044 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли NaH (2 мг, 0,033 ммоль, 60% в минеральном масле) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли интермедиат 1 (10 мг, 0,022 ммоль) в THF (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего добавляли THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (5 мг, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл); смесь доводили до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС: Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; Защитная колонна: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; Градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем 5 мин выдерживания при 100% В; Расход: 20 мл/мин. Объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг, 6,0 мкмоль, выход 27%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 499,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 5,04 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 - 1,45 (m, 8H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.

Пример 3. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота

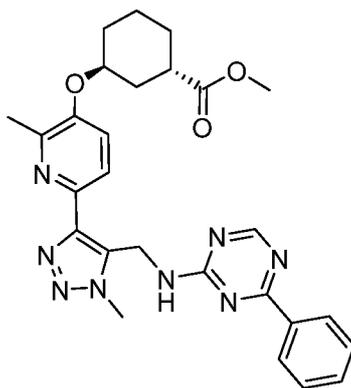


3А. (1S,3S)-метил-3-((6-(5-(((4-хлор-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору интермедиата 3 (5 мг, 0,014 ммоль) в *n*-BuOH (0,7 мл) добавляли 2,4-дихлор-6-фенил-1,3,5-триазин (9 мг, 0,042 ммоль) и *i*Pr<sub>2</sub>NEt (10 мкл, 0,056 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 180 °С в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенную реакционную смесь использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 549,2.

3В. (1S,3S)-метил-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

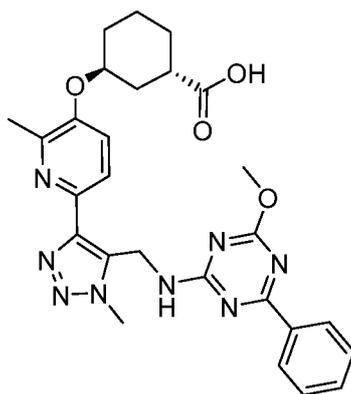


К раствору 3А (8 мг, 0,014 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 10% Pd/C (15 мг, 0,014 ммоль) и смесь помещали в атмосферу H<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 1 атм H<sub>2</sub> в течение ночи; затем H<sub>2</sub> был заменен воздухом. Смесь фильтровали через Celite<sup>®</sup>, который промывали EtOAc (2x), и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаточный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 515,1.

### Пример 3

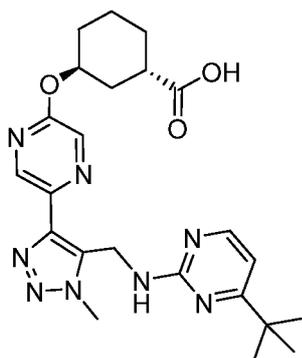
К неочищенному реакционному продукту 3В добавляли THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,070 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл); смесь доводили до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В; Поток: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 мг, 5,0 мкмоль, 36% выход). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 501,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 - 8,47 (m, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,31 - 5,01 (m, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,04 - 1,35 (m, 8H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 120 нМ.

Пример 4. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-метокси-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

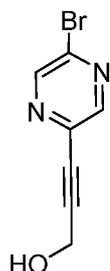


К раствору 3А (8 мг, 0,014 ммоль) в THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,070 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл); смесь доводили до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В; Поток: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 мг, 5,48 мкмоль, выход 39%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 531,5. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 5,32 - 5,04 (m, 2H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 3,93 - 3,78 (m, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,00 - 1,44 (m, 8H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 153 нМ.

Пример 5. (1S,3S)-3-((5-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

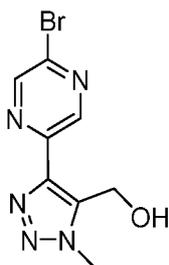


5A. 3-(5-бромпиразин-2-ил)проп-2-ин-1-ол



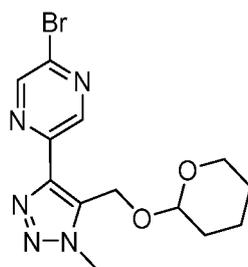
К раствору 2,5-дибромпиразина (10,2 г, 42,8 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (2,13 мл, 35,7 ммоль) в MeCN (141 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (14,9 мл, 107 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере Ar (барботировали Ar 3X), после чего добавляли (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,50 г, 0,713 ммоль) и CuI (0,136 г, 0,713 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 14 часов; смесь фильтровали через слой Celite<sup>®</sup>, которую промывали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (330 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане, 12 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,56 г, выход 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 1,45 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 6,38 Гц, 2H), 1,73 (t, J = 6,41 Гц, 1H). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 212,9.

5B. (4-(5-бромпиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол



К раствору 5A (1,56 г, 7,32 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли  $\text{TMSCCH}_2\text{N}_3$  (1,70 г, 13,2 ммоль), хлор(пентаметилциклопентадиенил)бис(трифенилфосфин)рутений (ii) (292 мг, 0,366 ммоль) и  $\text{CuI}$  (70 мг, 0,366 ммоль). Смесь вакуумировали и продували  $\text{Ar}$  (повторяли 3 раза). Гомогенную смесь нагревали при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (20 мл). Добавляли TBAF (14,7 мл 1 М раствора в THF, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут, затем гасили насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (120 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах в течение 27 минут, затем выдерживание при 100%  $\text{EtOAc}$  в течение 10 минут), получая указанное в заголовке соединение (964 мг, 3,57 ммоль, выход 48,7%) в виде слегка коричневого твердого вещества. Региохимия продукта была подтверждена экспериментами по 1D-NOе ЯМР.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,34 (d,  $J = 1,40$  Гц, 1H), 8,64 (d,  $J = 1,44$  Гц, 1H), 4,88 (d,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4,79 (dd,  $J = 7,61, 6,56$  Гц, 1H), 4,14 (s, 3H).

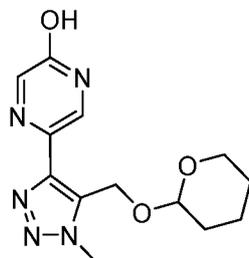
5C. 2-бром-5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин



К раствору 5B (300 мг, 1,11 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0,30 мл, 3,33 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли  $p\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (11 мг, 0,056 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и нейтрализовали насыщ водн.  $\text{NaHCO}_3$  до pH 7. Смесь распределяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах в течение 18 мин), получая указанное в заголовке соединение (393 мг, 1,11 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,22 (d,  $J = 1,48$  146

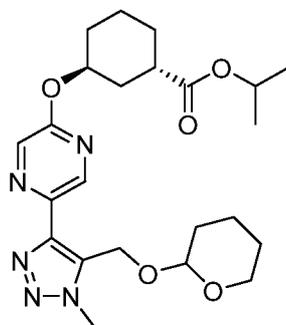
Гц, 1H), 8,64 (d, J = 1,41 Гц, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 4,54, 2,89 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (ddd, J = 11,19, 8,18, 3,13 Гц, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,83 - 1,50 (m, 6H).

5D. 5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ол



К смеси 5C, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (61 мг, 0,066 ммоль), ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (112 мг, 0,264 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли KOH (371 мг, 6,6 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь вакуумировали и продували Ar (повторяли 3 раза), и затем перемешивали в при 85°C в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (7 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 × 10 мл), объединенные Et<sub>2</sub>O-экстракты отбрасывали. Водную фракцию осторожно подкисляли разбавленной водн. 1 н. HCl до pH ~ 5. Смесь экстрагировали EtOAc (6 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая неочищенное указанное в заголовке соединение в виде желто-коричневого твердого вещества (200 мг, 0,687 ммоль, выход 62,4%). [M+H]<sup>+</sup> = 292,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,37 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,39 (br. s., 2 H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (m, 1H) 3,03 (m, 2H), 1,30 - 0,31 (m, 6H).

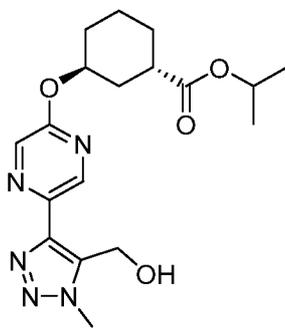
5E. Изопропил-(1S,3S)-3-(((5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору 5D (100 мг, 0,343 ммоль), (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (115 мг, 0,618 ммоль) и Вu<sub>3</sub>P (174 мг, 0,858 ммоль) в

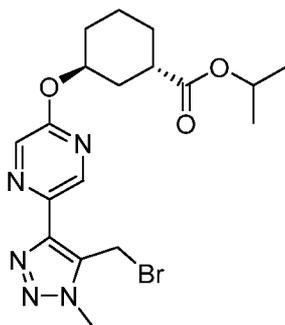
толуоле (5 мл) добавляли (Е)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (217 мг, 0,858 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (4 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 12 минут), получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 0,305 ммоль, выход 89%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (d, *J* = 1,42 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,41 Гц, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,82 (ddd, *J* = 11,33, 7,90, 3,08 Гц, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,74 (tt, *J* = 11,5, 3,67 Гц, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 13H), 1,20 (m, 6H).

5F. Изопропил-(1*S*,3*S*)-3-((5-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиазин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



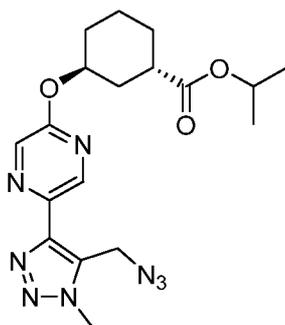
К раствору 5E (140 мг, 0,305 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (8 мг, 0,030 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2 мл) и концентрировали в вакууме для удаления MeOH. Остаток экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (4 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 12 минут) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,266 ммоль, выход 87%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,90 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,88, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,72 (tt, *J* = 11,5, 3,67 Гц, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,20. (m, 6H).

5G. Изопропил-(1*S*,3*S*)-3-((5-(5-(бромметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиазин-2-ил)окси)циклогексан-1 карбоксилат



К раствору 5F (100 мг, 0,266 ммоль) в DME (2 мл) добавляли PBr<sub>3</sub> (0,033 мл, 0,346 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH 7. Смесь распределяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 12 минут) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,198 ммоль, выход 74,5%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 5,08 (d, *J* = 2,91, 2H), 5,00 (hept, *J* = 6,20, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,75 (tt, *J* = 10,78, 3,94 Гц, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,22 (dd, *J* = 6,29, 2,51 Гц, 6H).

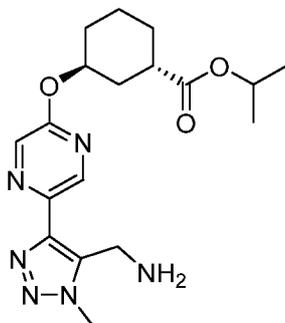
5H. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(5-(азидометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору 5G (87 мг, 0,198 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (26 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 1,5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой; Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (4 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 12 минут), получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 0,150 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 401,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,94 (d,  $J = 4,82$ , 2H), 4,09 (s, 3H), 2,74 (tt,  $J = 10,73$ , 3,85 Гц, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,22 (m, 6H).

5I. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

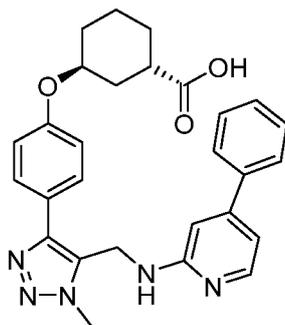


К раствору 5H (70 мг, 0,175 ммоль) в THF (1,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,500 мл) добавляли  $\text{Ph}_3\text{P}$  (69 мг, 0,262 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и хроматографировали (4 г  $\text{SiO}_2$ ; 100% EtOAc в течение 5 минут, затем непрерывный градиент от 0% до 80% MeOH/EtOAc в течение 4 минут и 4 мин выдерживания при 80% MeOH скорость потока = 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,134 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла.  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (d,  $J = 7,11$ , 1H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,24 (dd,  $J = 6,24$ , 1,67 Гц, 6H).

#### Пример 5

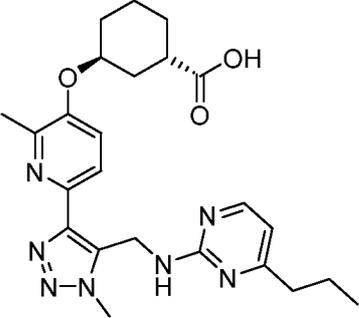
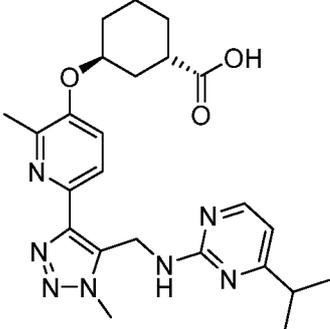
Указанное в заголовке соединение получали из реакции взаимодействия интермедиата 5I с 4-(трет-бутил)-2-хлорпиримидином в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 1. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,34 (br. s., 1H), 6,58 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,10 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 0,99 (s, 9H).  $\text{hLPA}_1 \text{IC}_{50} = 361 \text{ нМ}$ .

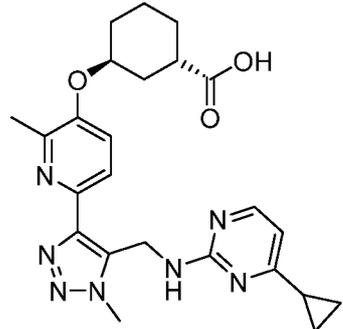
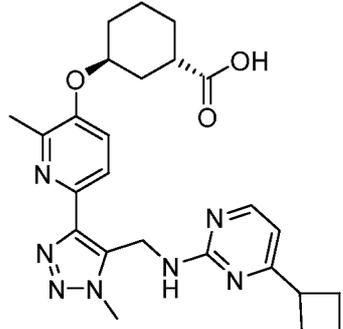
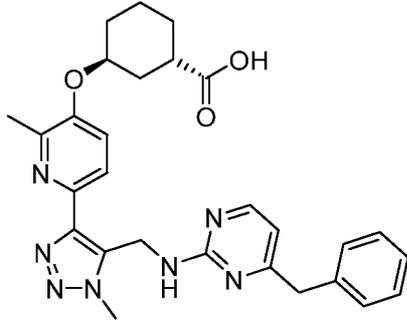
Пример 6. ( $\pm$ )-Транс-3-(4-(1-метил-5-(((4-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота

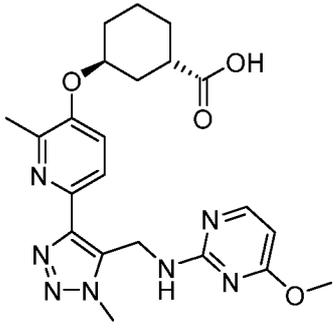
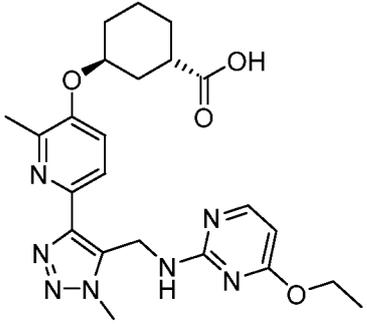


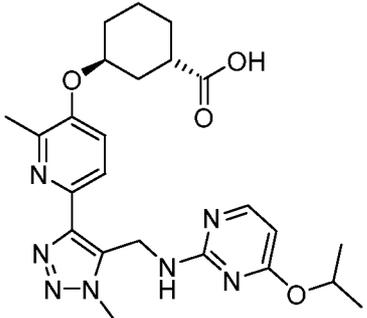
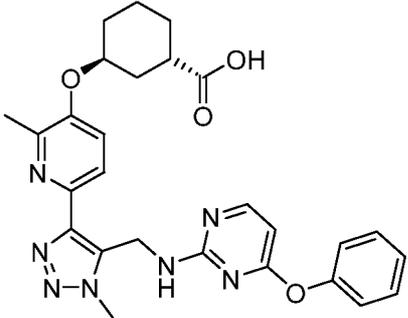
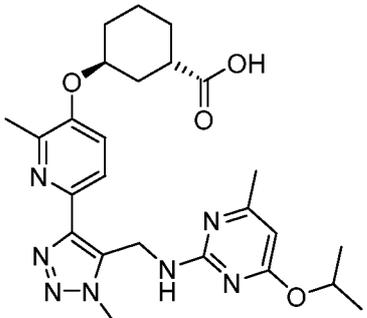
Смесь интермедиата 4 (8 мг, 0,021 ммоль), 2-бром-4-фенилпиридина (8 мг, 0,032 ммоль), BINAP (5 мг, 8,6 мкмоль), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мг, 4,3 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 мг, 0,064 ммоль) в толуоле (0,5 мл) дегазировали Ag в течение 5 мин и затем нагревали до 110 °С в течение ночи. ЖХ/МС указала на образование желаемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли THF (0,8 мл), воду (0,4 мл), MeOH (0,4 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (7 мг, 0,168 ммоль) при комнатной температуре, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем был сконцентрирован в вакууме. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (5 мл) и pH доводили с помощью 1 н. HCl до ~ 3 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 мг, 2,1 мкмоль, 10% выход). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 484,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,70 (br. s., 2H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,94 - 1,39 (m, 8H).

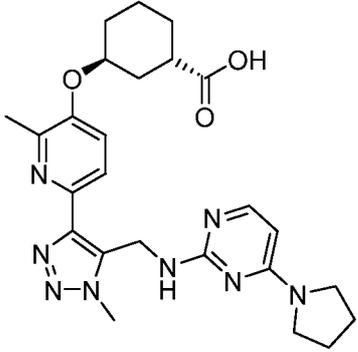
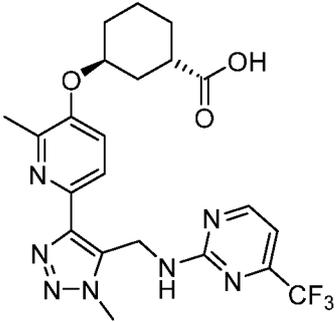
Примеры в следующей таблице были получены с использованием способов, аналогичных Примерам, указанным в столбце «Способ» в таблице.

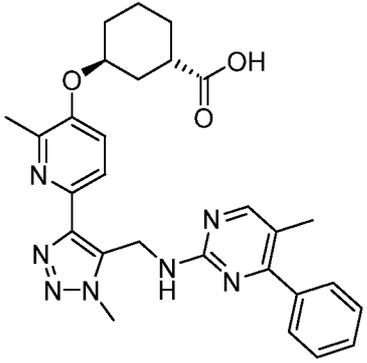
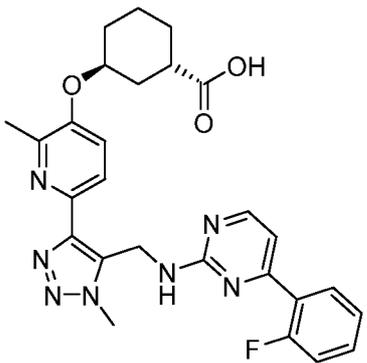
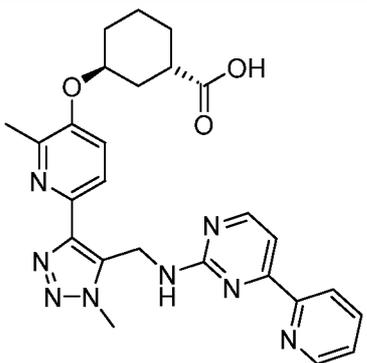
| №<br>при<br>мера | Структура и название  | Аналитические и<br>биологические данные  | Способ      |
|------------------|---|--|-------------|
| 7                |  <p data-bbox="308 779 842 1037">(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-пропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>       | <p data-bbox="874 432 1265 1077">ЖХМС, <math>[M + H]^+ = 466,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,15 - 8,07 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,04 - 1,38 (m, 10H), 0,80 (t, J = 7,2 Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8 нМ</p> | Пример<br>1 |
| 8                |  <p data-bbox="339 1473 810 1776">(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p data-bbox="874 1111 1265 1697">ЖХМС, <math>[M + H]^+ = 466,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,95 (br. s., 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 1,42 (m, 9H), 1,06 (d, J = 5,8 Гц, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 10 нМ.</p>                                | Пример<br>1 |

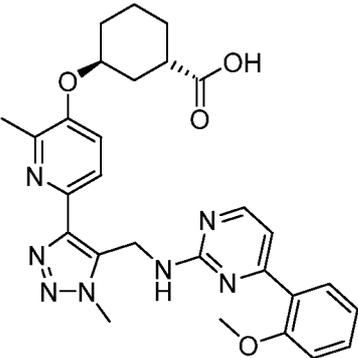
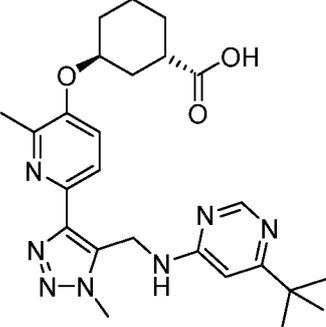
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 9  |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропил-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 464,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,09 (d, <math>J = 5,5</math> Hz, 1H), 7,83 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 6,66 (d, <math>J = 5,5</math> Hz, 1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,40 (m, 9H), 0,98 - 0,75 (m, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 36 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 10 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутил-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 478,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 4,3</math> Hz, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 6,54 (d, <math>J = 4,9</math> Hz, 1H), 4,96 (br. s., 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 - 1,40 (m, 15H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 11 нМ.</p>                     | Пример<br>1 |
| 11 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 - 8,04 (m, 1H), 7,79 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 5H), 6,43 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 2H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,04 (br. s.,</p>  | Пример<br>1 |

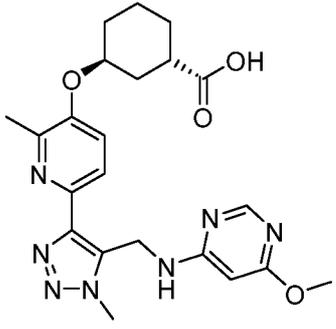
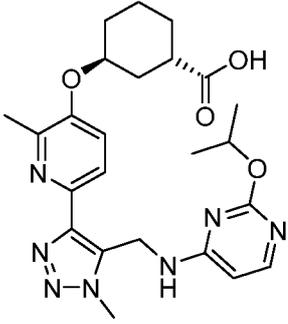
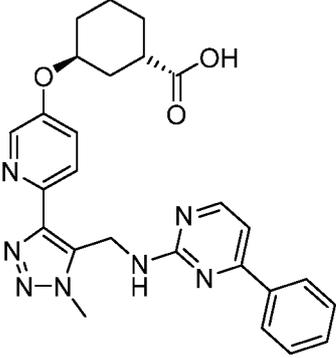
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
|    | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-бензил-<br/>пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>кислота</p>  | <p>3H), 3,72 (s, 2H), 2,60 - 2,51<br/>(m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 -<br/>1,38 (m, 8H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 103 нМ.</p>   |             |
| 12 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-метокси-<br/>пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 454,2;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/>d<sub>6</sub>) δ 8,05 - 7,97 (m, 1H),<br/>7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49<br/>(d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,05 (d, J<br/>= 5,2 Гц, 1H), 4,95 (br. s.,<br/>2H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,11<br/>(s, 3H), 3,54 (br. s., 3H), 2,60<br/>- 2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H),<br/>2,01 - 1,43 (m, 8H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 56 нМ.</p>                       | Пример<br>1 |
| 13 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этокси-пиримидин-<br/>2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>кислота</p>     | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 468,2;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/>d<sub>6</sub>) δ 8,01 - 7,92 (m, 1H),<br/>7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47<br/>(d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,01 -<br/>5,94 (m, 1H), 4,93 (br. s.,<br/>2H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,06<br/>(s, 3H), 3,44 - 3,32 (m, 2H),<br/>2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,40 (s,<br/>3H), 1,97 - 1,41 (m, 8H), 1,18<br/>- 1,03 (m, 3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 19 нМ.</p> | Пример<br>1 |

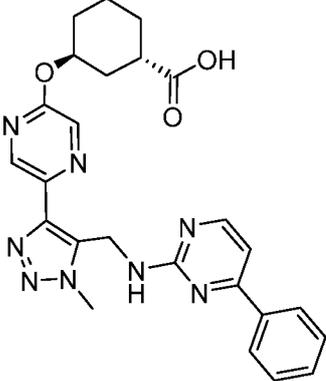
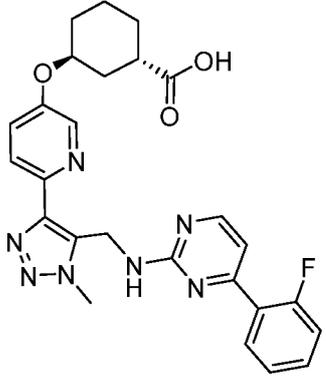
|    |  |   |             |
|----|--|---|-------------|
| 14 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропокси-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 482,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,45 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,03 (br. s., 3H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02 - 1,38 (m, 8H), 1,14 - 0,89 (m, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 46 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 15 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-феноксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 516,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,24 - 8,14 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,52 (d, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 7,31 - 7,02 (m, 5H), 6,27 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 4,90 - 4,61 (m, 3H), 3,64 (br. s., 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (br. s., 3H), 2,06 - 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8 нМ.</p>                                     | Пример<br>1 |
| 16 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропокси-6-метилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,82 (d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 5,13 - 4,81 (m, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 4H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (br. s., 3H), 2,11</p>  | Пример<br>1 |

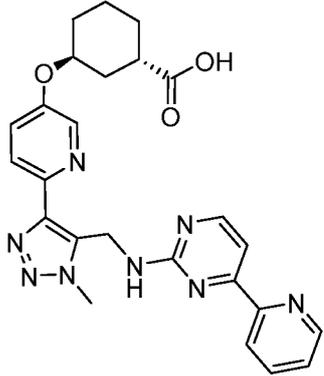
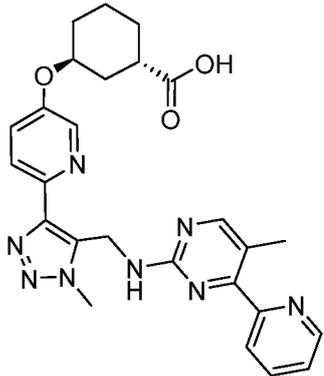
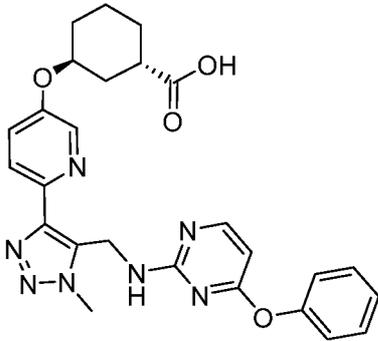
|    |   |  |             |
|----|---|--|-------------|
|    | метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота   | (br. s., 3H), 2,03 - 1,39 (m, 8H), 1,16 - 0,87 (m, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 29 нМ.   |             |
| 17 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 493,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,84 (br. s., 2H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,19 - 3,05 (m, J = 5,2 Гц, 4H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97 - 1,42 (m, 12H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 206 нМ. | Пример<br>1 |
| 18 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 492,0;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,69 - 8,55 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,97 - 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 66 нМ.                                  | Пример<br>1 |

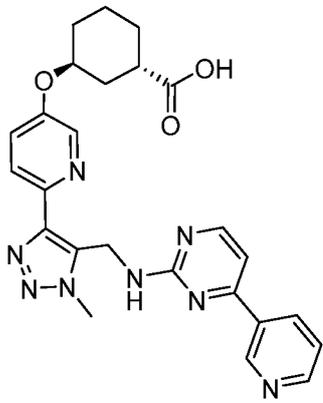
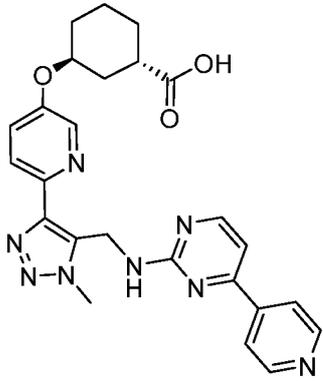
|    |  |  |          |
|----|--|--|----------|
| 19 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-метил-4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 6H), 4,92 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,07 (br. s., 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8 нМ.</p>                          | Пример 1 |
| 20 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-фтор-фенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 518,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,39 - 8,28 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,44 (d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,30 - 6,94 (m, 5H), 5,01 (br. s., 2H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 4,06 (br. s., 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,38 (br. s., 3H), 2,04 - 1,37 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 нМ.</p> | Пример 1 |
| 21 |  <p>(1S,3S)-3-(((5-(4-(2-пиридинил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>                           | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 501,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,23 - 8,01 (m, 1H), 7,89 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 5,15 (br. s., 2H), 4,84 - 4,76</p>  | Пример 1 |

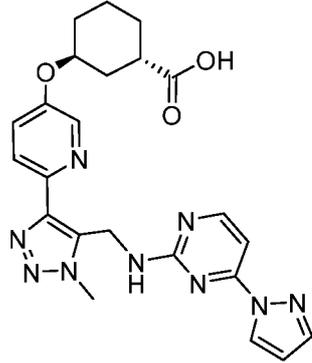
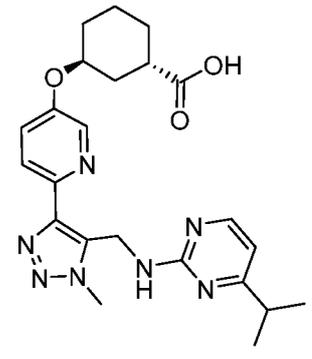
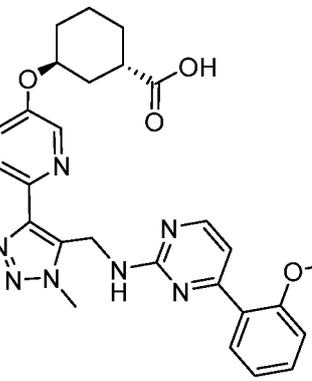
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
|    | <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-<br/> (пиридин-2-ил)пиримидин-2-<br/> ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-<br/> ил)пиридин-3-<br/> ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/> кислота</p>   | <p>(m, 1H), 4,14 (br. s., 3H),<br/> 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (br.<br/> s., 3H), 2,09 - 1,43 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 101 нМ.</p>   |             |
| 22 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-метокси-фенил)<br/> пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br/> метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/> метилпиридин-3-<br/> ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/> кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 530,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/> d<sub>6</sub>) δ 8,29 - 8,21 (m, 1H),<br/> 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67<br/> (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 -<br/> 7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,7<br/> Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H),<br/> 4,98 (br. s., 2H), 4,75 - 4,68<br/> (m, 1H), 4,06 (br. s., 3H),<br/> 3,77 (s, 3H), 2,60 (br. s., 1H),<br/> 2,40 (s, 3H), 1,98 - 1,42 (m,<br/> 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 219 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 23 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(трет-<br/> бутил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-<br/> 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/> метилпиридин-3-<br/> ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/> кислота</p>    | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 480,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/> d<sub>6</sub>) δ 8,84 - 8,68 (m, 1H),<br/> 7,93 - 7,81 (m, 1H), 7,47 (d, J<br/> = 8,2 Гц, 1H), 6,73 - 6,56 (m,<br/> 1H), 5,23 (br. s., 2H), 4,81 -<br/> 4,70 (m, 1H), 4,07 (br. s.,<br/> 3H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,36<br/> (br. s., 3H), 2,06 - 1,36 (m,<br/> 8H), 1,16 (br, s, 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1045 нМ.</p>   | Пример<br>1 |

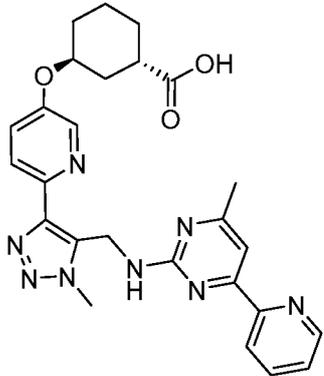
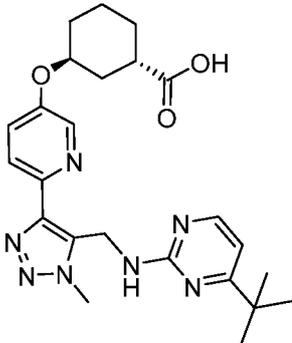
|    |  |   |             |
|----|--|---|-------------|
| 24 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-метокси-пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,42 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 5,93 - 5,85 (m, 1H), 4,95 (d, <math>J = 4,3</math> Гц, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (br. s., 3H), 2,60 - 2,53 (m, <math>J = 11,6</math> Гц, 1H), 2,37 (br. s., 3H), 2,00 - 1,36 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 218 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 25 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-изопропокси-пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 482,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,18 - 8,05 (m, 1H), 7,80 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 6,25 - 6,08 (m, 1H), 5,06 (br. s., 2H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,79 - 3,59 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 - 1,38 (m, 8H), 1,09 - 1,03 (m, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 145 нМ.</p>                             | Пример<br>1 |
| 26 |   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 486,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,01 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,96 - 7,82 (m, 2H), 7,57 (d, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 7,17 (d, <math>J</math></p>   | Пример<br>1 |

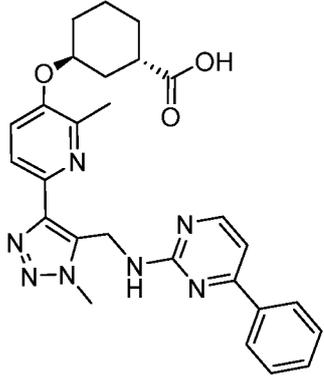
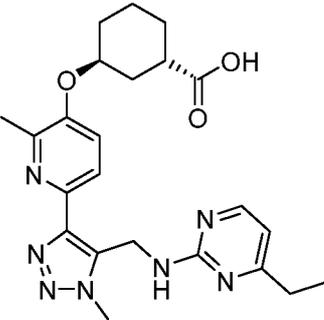
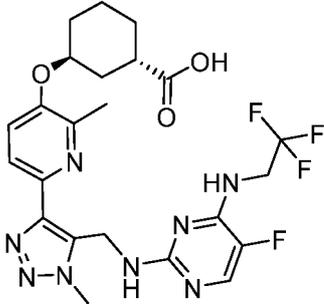
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
|    | (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота   | = 5,0 Гц, 1H), 5,11 (br. s., 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (br. s., 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 1,98 - 1,44 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 8 нМ.  |             |
| 27 |  <p>(1S,3S)-3-((5-(1-метил-5-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>           | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 487,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ м.д. 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,61 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,05 (br. s., 2H), 4,12 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 3H), 1,73 – 1,46 (m, 4H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 26 нМ. | Пример<br>5 |
| 28 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-фторфенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 504,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,37 (s, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (br. s., 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 24,6, 7,8 Гц, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,16 (br. s., 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 5,3, 2,3 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,02 – 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 19 нМ.                      | Пример<br>1 |

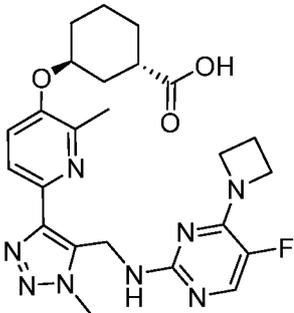
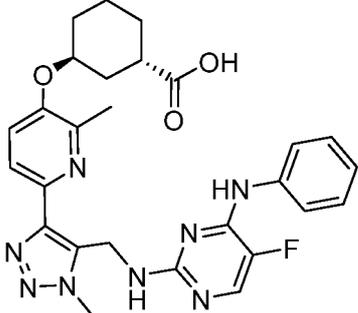
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 29 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 487,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,65 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,01 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,82 – 7,45 (m, 4H), 5,15 (br. s., 2 H), 4,76 (br. s., 1 H), 4,12 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,00 – 1,45 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 39 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 30 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((5-метил-4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,9</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,64 (d, <math>J = 4,7</math> Гц, 1H), 8,39 (d, <math>J = 3,4</math> Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 5,02 (br. s., 2 H), 4,74 (br. s., 1 H), 4,09 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,00 – 1,45 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 300 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 31 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((4-феноксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 502,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,33 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,96 (d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,12 (m, 5H), 6,14 (m, 1H), 4,74 (br. s., 2 H), 4,09 (s, 3H), 2,60 (m, 1H),</p>   | Пример<br>1 |

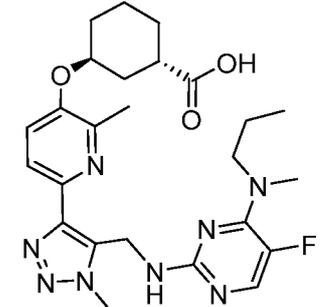
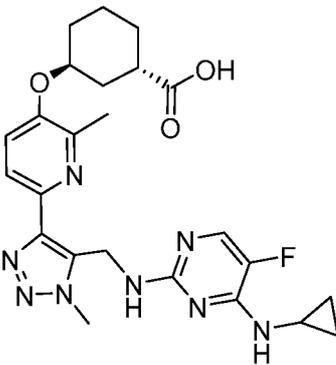
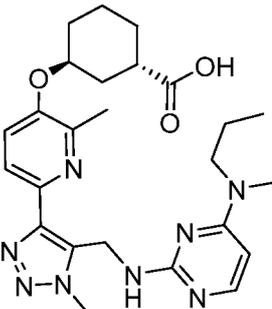
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
|    | ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 2,25 (s, 3H), 1,99 – 1,2 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 178 нМ.  |             |
| 32 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 487,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ м.д. 9,16 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,28 – 7,03 (m, 4H), 5,13 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,11 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,01 – 1,47 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 277 нМ.   | Пример<br>1 |
| 33 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 487,0;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ м.д. 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,13 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,11 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,01 – 1,47 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1213 нМ. | Пример<br>1 |

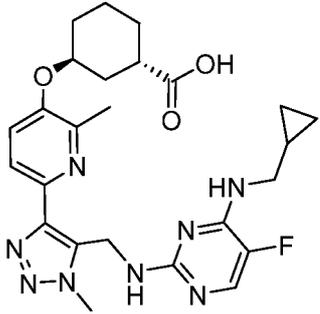
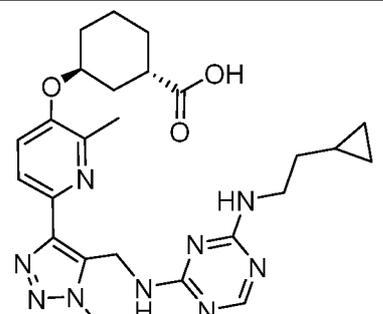
|    |   |  |             |
|----|---|--|-------------|
| 34 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 475,9</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,40 (d, <math>J = 2,9</math> Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 8,02 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (dd, <math>J = 8,9, 2,9</math> Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,20 (s, 3H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,03 – 1,48 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1130 нМ.</p> | Пример<br>3 |
| 35 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропил-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>       | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 452,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 6,50 (s, 1H), 4,92 (m, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 4,13 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,01 – 1,47 (m, 8H), 1,02 (br. s., 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 28 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 36 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 516,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> м.д. 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (t, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,11 (d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 5,02 (br. s., 2 H), 4,76 (br. s., 1 H), 4,11 (s, 3H), 3,80</p>  | Пример<br>1 |

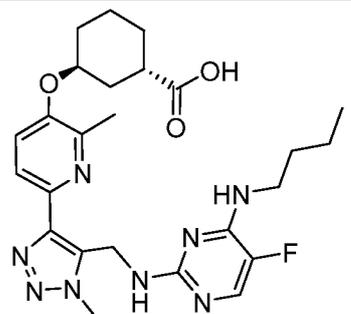
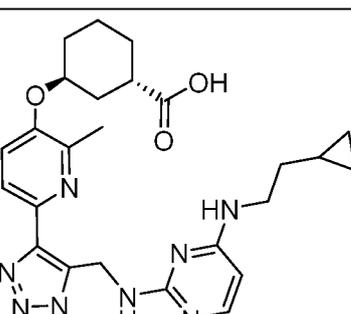
|    |  |   |             |
|----|--|---|-------------|
|    | (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-метокси-фенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,00 – 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 59 нМ.  |             |
| 37 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4-метил-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 501,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ м.д. 8,63 (d, <i>J</i> = 4,71 Гц, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,12 (br. s., 2 H), 4,75 (br. s., 1 H), 4,14 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02 – 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 166 нМ. | Пример<br>1 |
| 38 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 466,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,32 (br. s., 1H), 6,62 (s, 1H), 5,00 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 4,10 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 1,95 – 1,46 (m, 8H), 1,08 (s, 9H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 36 нМ.       | Пример<br>1 |

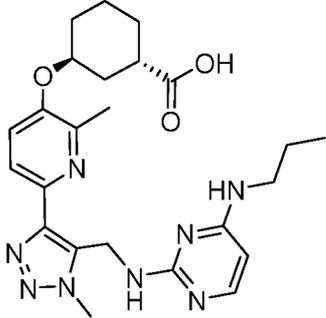
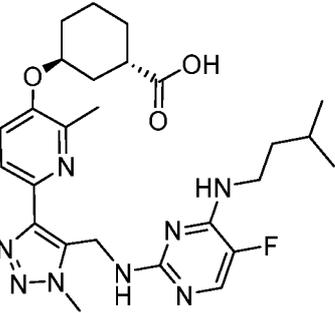
|    |   |   |               |
|----|---|---|---------------|
| 39 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>):<br/> <math>\delta</math> 8,20 (m, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,28 (br. s., 2H), 4,76 (br. s., 1 H), 4,21 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 – 1,62 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 41 нМ.</p>   | Пример<br>1   |
| 40 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>                               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 452,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 7,45 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,48 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,87 (br. s., 2H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,46 (br. s., 3H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,03 - 1,38 (m, 8H), 1,04 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 46 нМ.</p> | Пример<br>1   |
| 41 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 539,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,14 (br. s., 1H), 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 4,92 (br. s., 2H), 4,79 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06 – 4,0 (m, 1H), 3,84 (m,</p>  | Пример<br>101 |

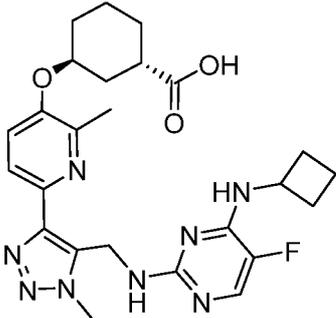
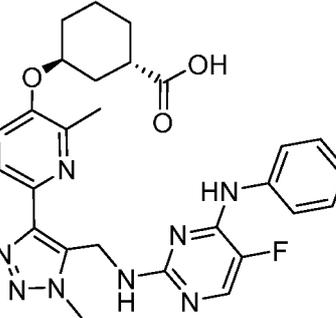
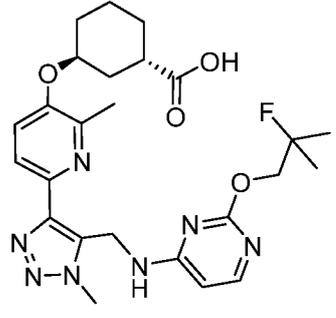
|    |  |   |               |
|----|--|---|---------------|
|    | ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 2H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 – 1,43 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 208 нМ.  |               |
| 42 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(ацетидин-1-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 497,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 5H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (p, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 2,06 – 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 218 нМ.   | Пример<br>101 |
| 43 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(фениламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 515,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 3H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,02 – 1,44 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 182 нМ. | Пример<br>101 |

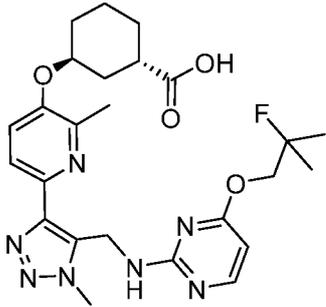
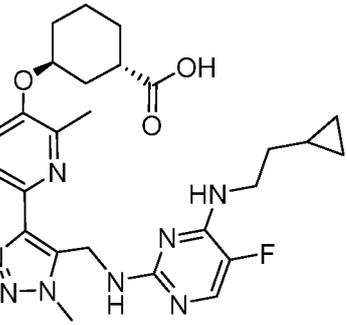
|    |   |  |               |
|----|---|--|---------------|
| 44 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(метил(пропил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 513,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,09 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,63 (br. s., 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 – 1,46 (m, 10H), 0,81 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ.</p>  | Пример<br>101 |
| 45 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклопропиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 497,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,70 (d, <math>J = 3,9</math> Гц, 1H), 7,58 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,33 (d, <math>J = 3,9</math> Гц, 1H), 7,09 (t, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,86 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 1,98 – 1,46 (m, 8H), 0,62 – 0,55 (m, 2H), 0,51 (d, <math>J = 3,8</math> Гц, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 109 нМ.</p> | Пример<br>101 |
| 46 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,76 (d, <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,03 (t, <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 5,90 (d, <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,78 (s,</p>  | Пример<br>101 |

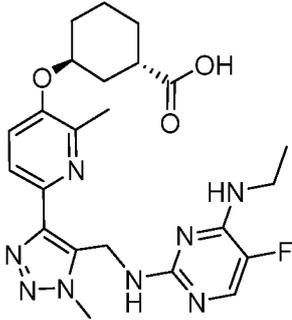
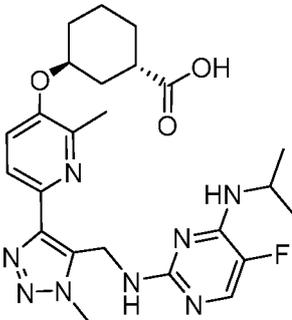
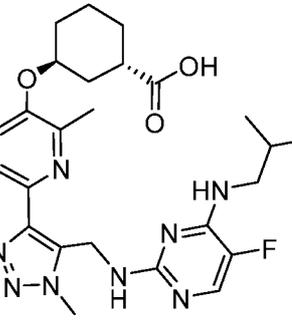
|    |   |  |               |
|----|---|--|---------------|
|    | (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-метил(пропил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 1H), 4,11 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,99 – 1,37 (m, 10H), 0,77 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), (-NCH <sub>3</sub> на пиримидине, -CH <sub>3</sub> на пиридине, и протон $\alpha$ к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 304 нМ.  |               |
| 47 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклопропилметил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 511,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,91 – 1,29 (m, 8H), 0,88 – 0,78 (m, 1H), 0,21 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), (-CH <sub>3</sub> на пиридине и протон $\alpha$ к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 69 нМ. | Пример<br>101 |
| 48 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                     | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 508,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,0 – 4,86 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 3H), 3,41 – 3,09 (m, 2H), 2,72 – 2,64 (m,   | Пример<br>101 |

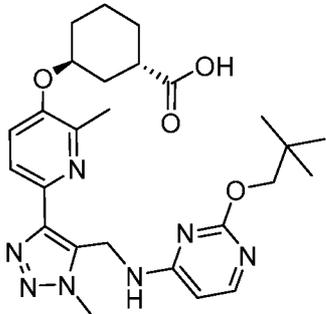
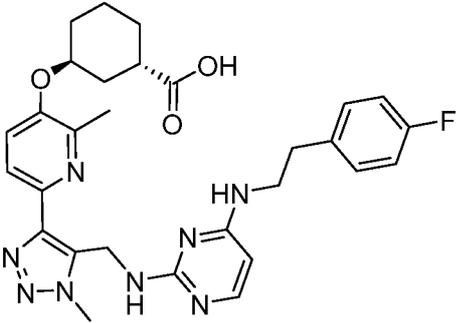
|    |   |   |                        |
|----|---|---|------------------------|
|    | <p>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p><sup>1</sup>H), 2,53 – 2,44 (m, 3H), 2,13 – 1,25 (m, 10H), 0,78 – 0,58 (m, 1H), 0,49 – 0,32 (m, 2H), 0,13 – -0,04 (m, 2H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 220 нМ.</p>  |                        |
| 49 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(бутиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 513,3;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,15 (m, 12H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H), (-NCH<sub>2</sub> на пиримидине не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 69 нМ.</p> | <p>Example<br/>101</p> |
| 50 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-((2-циклопропилэтил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 507,3;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,08 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 – 1,27 (m, 10H), 0,68 – 0,58 (m, 1H), 0,37 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 0,01 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2H), (-NCH<sub>2</sub> на пиримидине не</p>                                    | <p>Пример<br/>101</p>  |

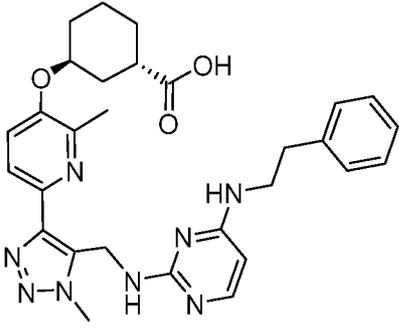
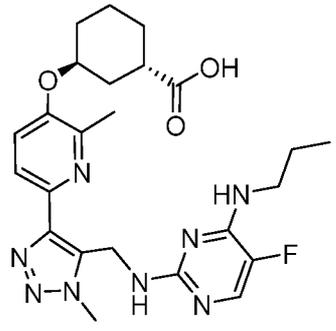
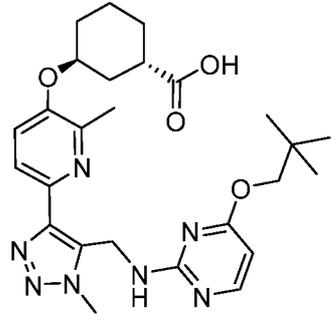
|    |  |  |            |
|----|--|--|------------|
|    | окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 243 нМ.  |            |
| 51 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пропиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 481,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04 – 1,37 (m, 10H), 0,81 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 233 нМ. | Пример 101 |
| 52 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-(изопентиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 527,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,31 (m, 11H), 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H), (-NCH <sub>2</sub> на пиримидине не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 63 нМ.   | Пример 101 |

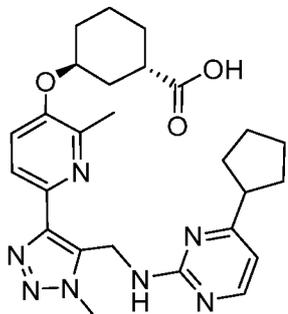
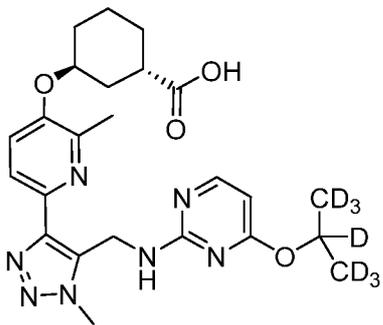
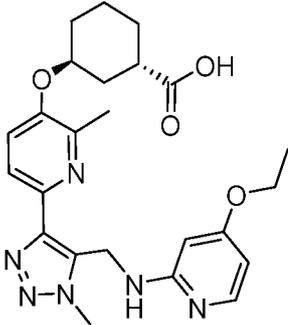
|    |   |  |               |
|----|---|--|---------------|
| 53 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклобутил-амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 511,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,54 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,41 (p, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16 - 1,47 (m, 14H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 58 нМ.</p>   | Пример<br>101 |
| 54 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(фениламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 533,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,44 (s, 1H), 7,98 (d, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,70 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 2H), 7,50 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,28 (d, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,22 (d, <math>J = 35,9</math> Гц, 1H), 7,06 (dd, <math>J = 15,5, 8,1</math> Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,41 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 134 нМ.</p> | Пример<br>101 |
| 55 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,85 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,09 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,21 (d, <math>J = 20,6</math> Гц, 2H), 4,10</p>  | Пример<br>1   |

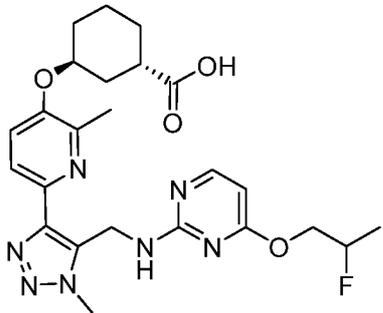
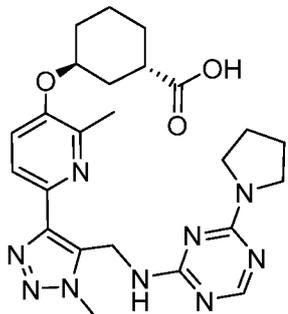
|    |  |  |               |
|----|--|--|---------------|
|    | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(2-фтор-2-метилгроксо)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>(s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,92 - 1,48 (m, 8H), 1,37 (d, <math>J = 21,3</math> Гц, 6H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 189 нМ.</p>   |               |
| 56 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-фтор-2-метилгроксо)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,3</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,13 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,17 (d, <math>J = 20,6</math> Гц, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04 - 1,45 (m, 8H), 1,30 (d, <math>J = 21,3</math> Гц, 6H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 52 нМ.</p>       | Пример<br>1   |
| 57 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-циклопропилэтил)амино)-5-фтор-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 525,3</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7,91 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,76 (d, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,55 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,09 - 1,33 (m, 10H), 0,68 - 0,59 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,03 - -0,02 (m, 2H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 21 нМ.</p> | Пример<br>101 |

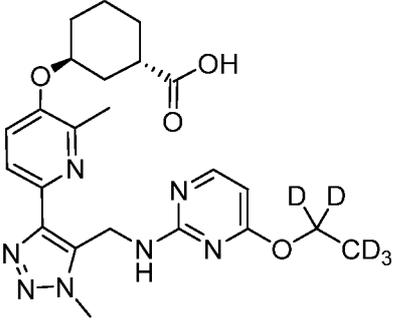
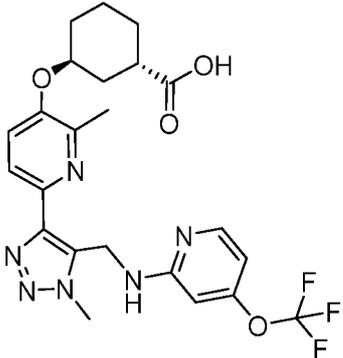
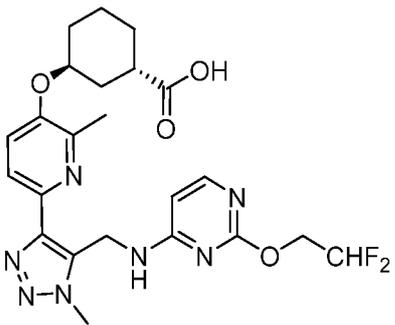
|    |  |   |               |
|----|--|---|---------------|
| 58 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(этиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>       | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 485,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,91 (d, <math>J = 4,7</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,53 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,05 – 1,21 (m, 8H), 1,02 (t, <math>J = 7,2</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 82 нМ.</p>               | Пример<br>101 |
| 59 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(изопропиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 499,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,93 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 1,02 (d, <math>J = 6,5</math> Гц, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 59 нМ.</p> | Пример<br>101 |
| 60 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(isобутиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 513,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,70 (d, <math>J = 3,8</math> Гц, 1H), 7,60 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (t, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,83 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,05 (t, <math>J = 6,4</math> Гц, 2H), 2,45 (s, 3H),</p>                                   | Пример<br>101 |

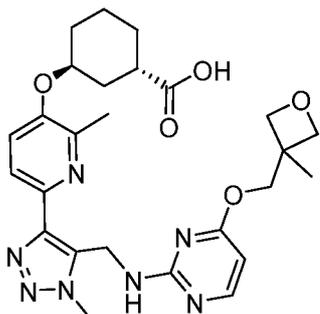
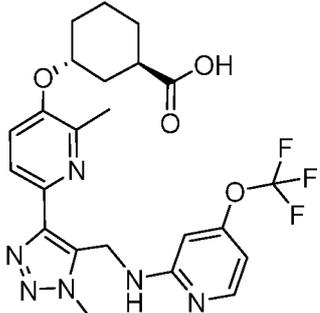
|    |  |   |            |
|----|--|---|------------|
|    | <p>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,01 – 1,45 (m, 9H), 0,80 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 6H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 34 нМ.</p>   |            |
| 61 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(неопентилокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 510,0</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,06 (br. s., 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 2H), 7,49 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,28 (br. s., 1H), 5,12 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 – 1,44 (m, 8H), 0,93 (s, 9H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 233 нМ</p>   | Пример 1   |
| 62 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(4-фторфенэтил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 561,1</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,86 (s, 1H), 7,89 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,10 (t, <math>J = 8,7</math> Гц, 2H), 6,07 (d, <math>J = 7,1</math> Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 – 1,42 (m, 10H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 63 нМ.</p> | Пример 101 |

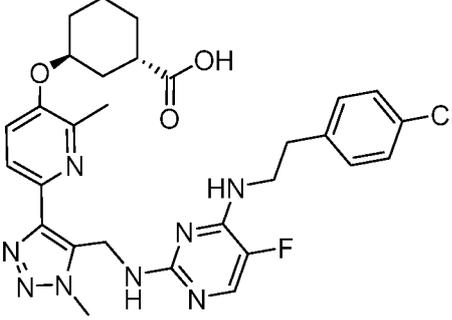
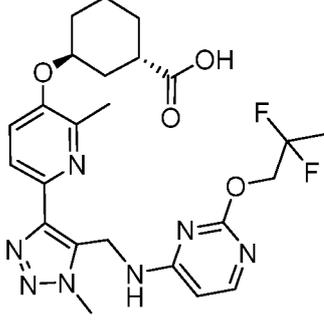
|    |  |   |               |
|----|--|---|---------------|
| 63 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(фенэтиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 543,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,26 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 7,19 (d, <math>J = 6,7</math> Гц, 3H), 5,81 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,74 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,05 – 1,44 (m, 10H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 86 нМ.</p> | Пример<br>101 |
| 64 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-(пропиламино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 499,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,87 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,71 (d, <math>J = 3,9</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 – 1,38 (m, 10H), 0,79 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 46 нМ.</p>  | Пример<br>101 |
| 65 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(неопентилокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 510,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,08 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,89 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,23 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,68 – 2,61 (m,</p>   | Пример<br>1   |

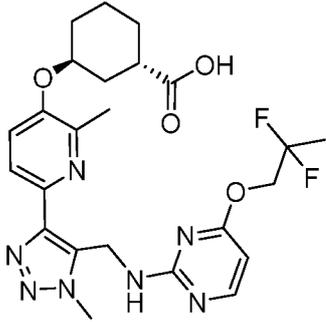
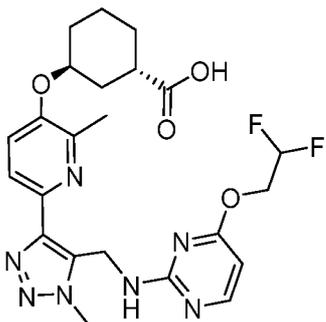
|    |  |  |               |
|----|--|--|---------------|
|    | ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 1H), 2,46 (s, 3H), 2,06 – 1,45 (m, 8H), 0,91 (s, 9H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 36 нМ.   |               |
| 66 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопентил-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 492,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,02 – 1,46 (m, 16H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 12 нМ. | Пример<br>1   |
| 67 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-((2-ил-d<sup>7</sup>)окси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 489,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,91 – 2,83 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 – 1,58 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 41 нМ.  | Пример<br>1   |
| 68 |   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 467,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 5,8,  | Пример<br>102 |

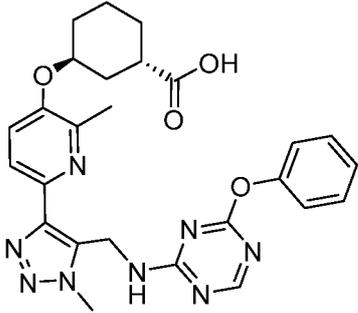
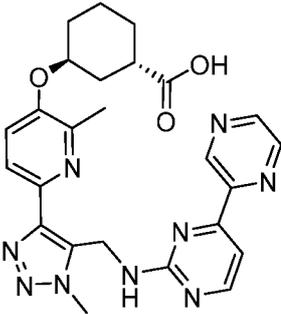
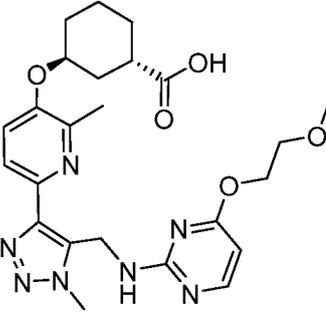
|    |  |   |               |
|----|--|---|---------------|
|    | <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этоксипиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>2,5 Гц, 1H), 6,04 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 4,96 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,00 – 1,46 (m, 8H), 1,19 (t, <math>J = 7,9</math> Гц, 3H), ), (Протон <math>\alpha</math>- к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 132 нМ.</p>  |               |
| 69 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-фтор-пропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,1</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,10 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,53 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,22 (d, <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 5,12 – 4,82 (m, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,43 – 4,16 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 – ,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 – 1,18 (m, 11H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 54 нМ.</p> | Пример<br>1   |
| 70 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,3</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,04 (d, <math>J = 36,5</math> Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (br. s., 2H), 3,07 (br. s., 2H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08 – 1,43 (m, 12H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 319 нМ.</p>                           | Пример<br>188 |

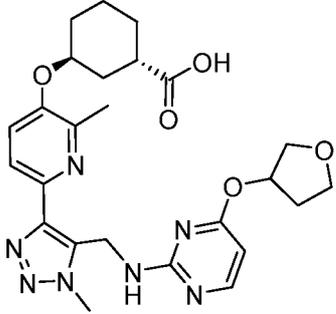
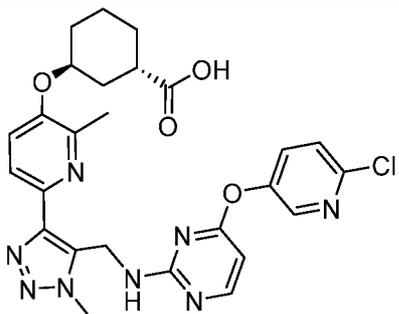
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
|    | ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота  |  |             |
| 71 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(этоксид5)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 473,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,96 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,82 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 7,65 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,21 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,12 – 1,60 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 13 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 72 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(трифторметокси)пиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 507,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,11 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,59 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 5,03 (br. s., 2H), 4,71 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (br. s., 1H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,46 (m, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 57 нМ.</p> | Пример<br>6 |
| 73 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(дифторэтоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 504,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7,90 (d, <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,31 (tt, <math>J = 54,7, 3,7</math> Гц,</p>  | Пример<br>1 |

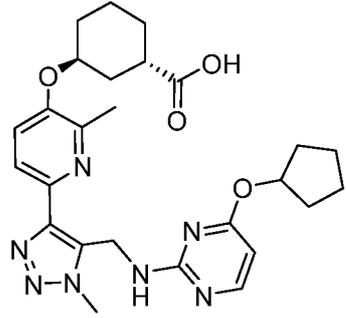
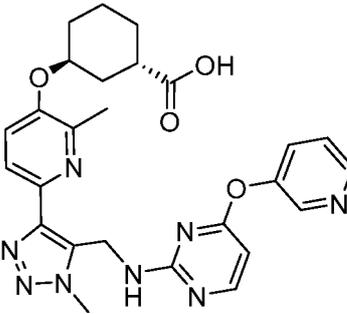
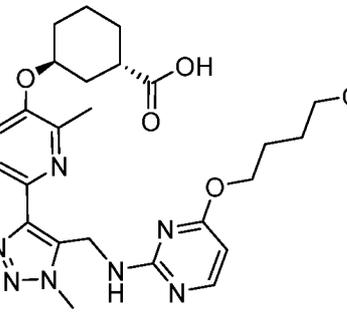
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
|    | (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(2,2-дифтор-этокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 1H), 5,12 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,48 (тд, $J = 14,9, 3,6$ Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 – 1,47 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 133 нМ.   |             |
| 74 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 524,4$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92 – 1,47 (m, 8H), 1,24 (s, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 130 нМ.                       | Пример<br>1 |
| 75 |  <p>(1R,3R)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(трифторметокси)пиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | ЖХМС, $[M+H]^+ = 507,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,11 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,03 (dd, $J = 6,0, 2,3$ Гц, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,24 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,42 – 1,08 (m, 3H); | Пример<br>6 |

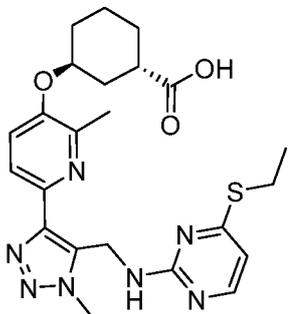
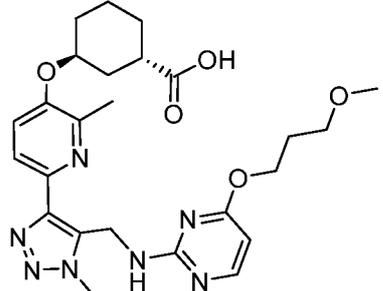
|    |  |   |             |
|----|--|---|-------------|
|    |  | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 413 нМ.  |             |
| 76 |  <p data-bbox="316 613 831 920">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-((4-хлор-фенэтил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p data-bbox="874 264 1264 904">ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 595,3;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,66 (br. s., 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,60 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,85 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 – 1,46 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 77 |  <p data-bbox="331 1352 815 1659">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>       | <p data-bbox="874 1003 1264 1644">ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 518,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 3H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,94 – 1,47 (m, 11H), (Протон α- к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 65 нМ.</p>  | Пример<br>1 |

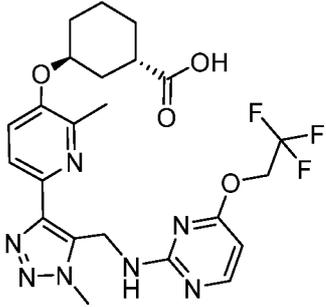
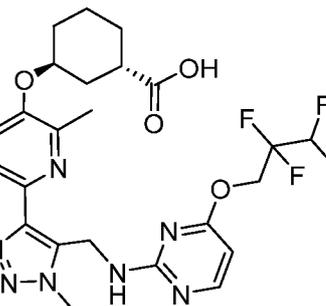
|    |  |   |             |
|----|--|---|-------------|
| 78 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 518,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,11 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,17 (d, <math>J = 5,4</math> Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,98 – 1,45 (m, 11H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 34 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 79 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 504,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,14 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,29 (tt, <math>J = 6,29</math> (dd, <math>J = 54,7, 3,8</math> Гц, 1H), 6,21 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,48 (тд, <math>J = 15,0, 3,6</math> Гц, 2H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 3H), 1,70 – 1,48 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 80 нМ.</p> | Пример<br>1 |

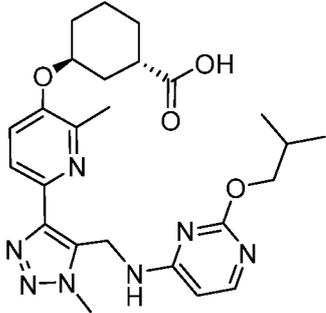
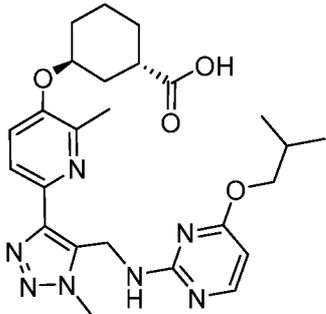
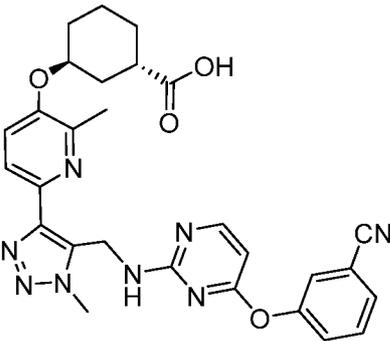
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 80 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-фенокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) (ротамеры) <math>\delta</math> 8,54 – 8,27 (m, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,09 (s, 1,5H), 3,90 (s, 1,5H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,09 – 1,46 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 135 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 81 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 502,2</math>; <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,36 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 2H), 5,22 – 5,12 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10 – 1,47 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 92 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 82 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 497,9</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,11 (br. s., 5H), 3,23 (s, 3H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H),</p>  | Пример<br>1 |

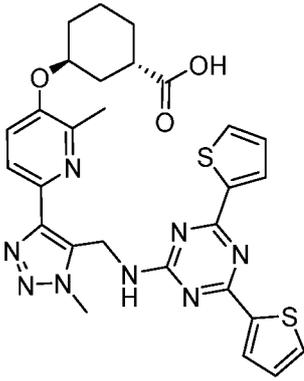
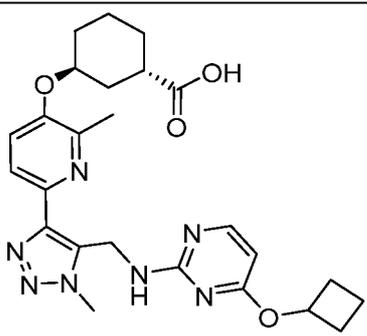
|    |   |  |             |
|----|---|--|-------------|
|    | ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 2,46 (s, 3H), 2,05 – 1,44 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 122 нМ.   |             |
| 83 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 510,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,06 (br. s., 2H), 4,80 (br. s., 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 – 1,44 (m, 10H), (Два протона на -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - не наблюдаются из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 172 нМ. | Пример<br>1 |
| 84 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-((6-хлор-пиридин-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 551,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,95 – 4,67 (m, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,45 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 383 нМ.   | Пример<br>1 |

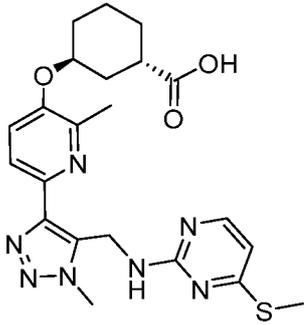
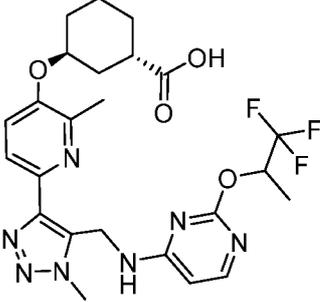
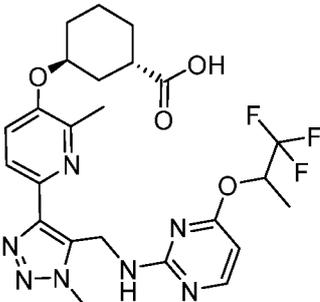
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
| 85 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклопентилокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 508,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,14 (br. s., 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,603 – 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,01 – 1,39 (m, 16H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 109 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 86 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-3-илокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,56 (br. s., 2H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,40 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 4,80 (br. s., 3H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 – 1,44 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 91 нМ.</p>  | Пример<br>1 |
| 87 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(4-метоксибutoкси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 526,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,13 (br. s., 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,56 (br. s., 2H), 6,28 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,11 (br. s., 2H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (br. s., 5H), 3,30 (t, <math>J = 6,2</math> Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,67 – 2,60</p>   | Пример<br>1 |

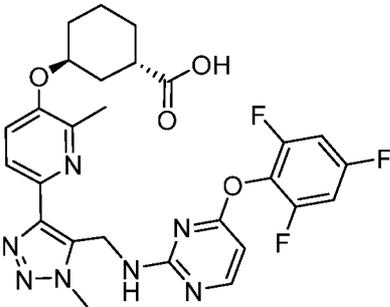
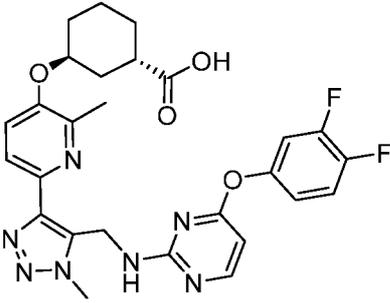
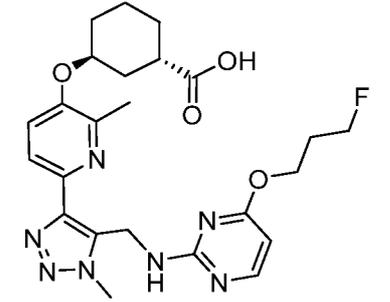
|    |   |  |             |
|----|---|--|-------------|
|    | ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06 – 1,45 (m, 12H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 77 нМ.  |             |
| 88 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(этилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 484,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,80 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 – 1,35 (m, 8H), 1,18 (br. s., 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 16 нМ.                                 | Пример<br>1 |
| 89 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3-метоксипропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 512,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,99 (br. s., 2H), 4,75 (s, 1H), 4,11 (s, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03 – 1,17 (m, 10H), (один ОСН <sub>2</sub> не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 77 нМ. | Пример<br>1 |

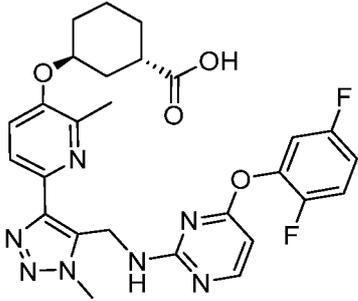
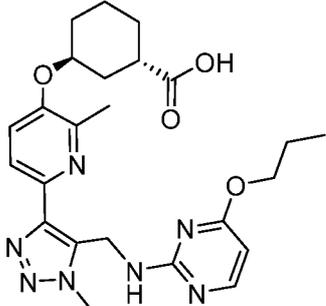
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 90 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 522,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,19 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 7,90 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,28 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 5,10 (br. s., 2H), 4,95 – 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,08 – 1,46 (m, 8H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте и <math>-CH_3</math> на пиридине не наблюдаются из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 54 нМ.</p>                       | Пример<br>1 |
| 91 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 544,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,74 – 6,45 (m, 1H), 6,23 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 5,05 (br. s., 2H), 4,83 – 4,66 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,08 – 1,46 (m, 8H), (Протон <math>\alpha</math>- к кислоте и <math>-CH_3</math> на пиридине не наблюдаются из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p> | Пример<br>1 |

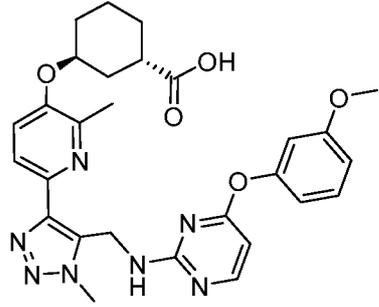
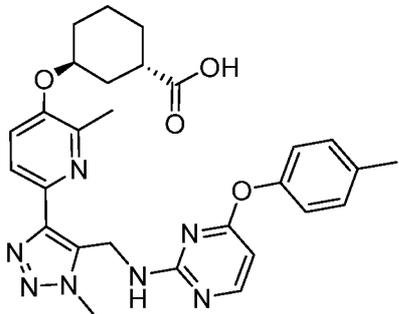
|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 92 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-изобутоксипиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,08 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (d, <math>J = 6,5</math> Гц, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 – 1,44 (m, 9H), 0,92 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 381 нМ.</p>  | Пример<br>1 |
| 93 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изобутоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,12 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,31 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 5,23 – 4,92 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,45 (m, 9H), 0,88 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 6H), (протон на <math>-OCH_2</math> не наблюдается из-за подавления воды),</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 23 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 94 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 541,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,28 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 7,64 (t, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,7</math></p>   | Пример<br>1 |

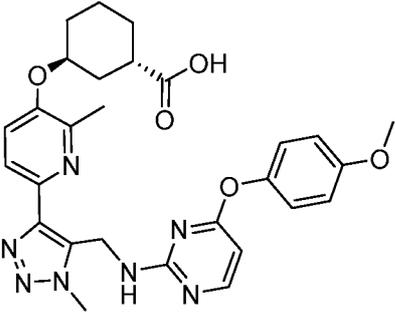
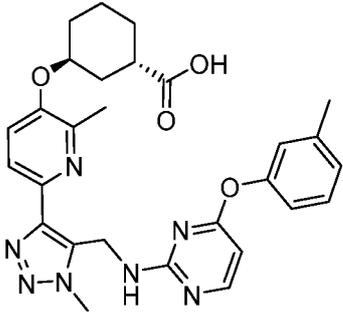
|    |   |   |                     |
|----|---|---|---------------------|
|    | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3-циано-<br/>фенокси)пиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>  | <p>Гц, 1H), 6,37 (d, <math>J = 5,7</math> Гц,<br/>1H), 4,80 (br. s., 3H), 2,69 –<br/>2,57 (m, 1H), 2,38 (s, 3H),<br/>2,07 – 1,47 (m, 8H), (-CH<sub>3</sub> на<br/>триазоле не наблюдается<br/>из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 241 нМ.</p>  |                     |
| 95 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4,6-ди(тиофен-2-ил)-<br/>1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-<br/>1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 589,0;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/><i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,64 (t, <math>J = 5,4</math> Гц, 1H),<br/>8,03 (d, <math>J = 3,7</math> Гц, 1H), 7,90<br/>– 7,82 (m, 4H), 7,54 (d, <math>J =</math><br/>8,8 Гц, 1H), 7,24 (t, <math>J = 4,4</math><br/>Гц, 1H), 7,19 (t, <math>J = 4,3</math> Гц,<br/>1H), 5,23 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 2H),<br/>4,78 (s, 1H), 4,15 (s, 3H),<br/>2,42 (s, 3H), 2,00 – 1,46 (m,<br/>8H), (Протон α- к кислоте<br/>не наблюдается из-за<br/>подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1285 нМ.</p> | <p>Пример<br/>1</p> |
| 96 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутокси-<br/>пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-<br/>1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 494,1;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/><i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,04 (br. s., 1H), 7,87 (d,<br/><math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,58 (d, <math>J =</math><br/>8,7 Гц, 2H), 6,02 (d, <math>J = 5,6</math><br/>Гц, 1H), 5,04 – 4,88 (m, 3H),<br/>4,75 (s, 1H), 4,10 (s, 3H),<br/>2,45 (s, 3H), 2,29 – 2,17 (m,<br/>1H), 2,02 – 1,44 (m, 13H),<br/>(Протон α- к кислоте не<br/>наблюдается из-за<br/>подавления воды);</p>   | <p>Пример<br/>1</p> |

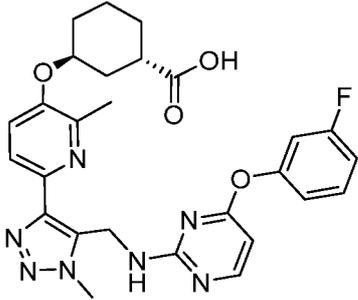
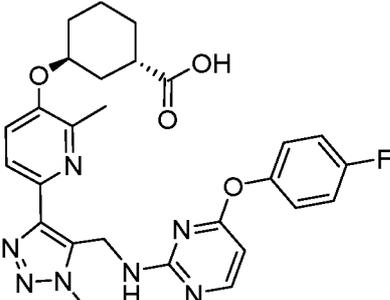
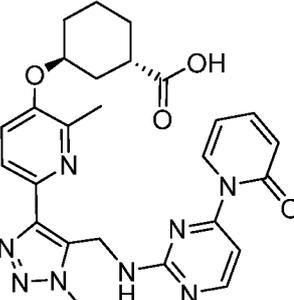
|    |  |  |             |
|----|--|--|-------------|
|    |  | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 16 нМ.  |             |
| 97 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                        | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 470,2;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,99 (br. s., 2H), 4,80 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,07 – 1,44 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 187 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 98 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 536,2;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,29 (br. s., 1H), 5,58 (br. s., 1H), 5,24 – 4,99 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,03 – 1,45 (m, 8H), 1,28 (br. s., 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 99 нМ.</p>                     | Пример<br>1 |
| 99 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-((1,1,1-трифторпропан-2-</p>  | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 536,2;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,67 – 5,41 (m, 1H), 5,30 – 4,94 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s,</p>  | Пример<br>1 |

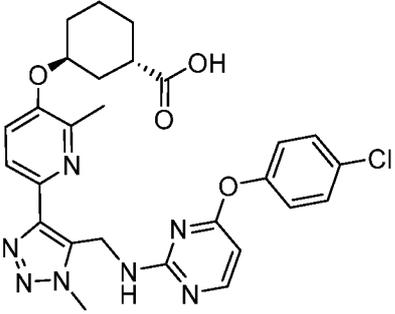
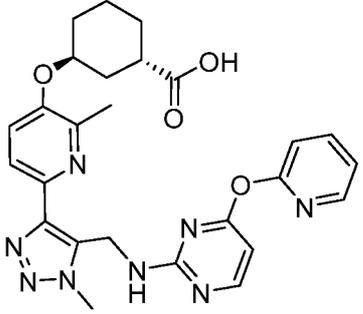
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
|     | ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 3H), 2,04 – 1,45 (m, 8H), 1,20 – 1,04 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 244 нМ.   |             |
| 100 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(2,4,6-трифторфенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 570,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,32 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,49 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,96 – 4,69 (m, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (br. s., 3H), 2,05 – 1,47 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 85 нМ.                          | Пример<br>1 |
| 101 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 552,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 4,91 – 4,70 (m, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,37 (br. s., 3H), 2,08 – 1,45 (m, 8H), (N-CH <sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 28 нМ. | Пример<br>1 |
| 102 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(3-фторпропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 499,9;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,09 (br. s., 1H), 7,87 (br. s., 1H), 7,58 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,50 (d, <i>J</i> =  | Пример<br>1 |

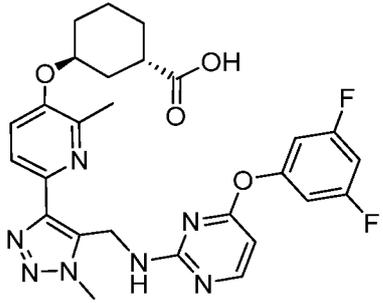
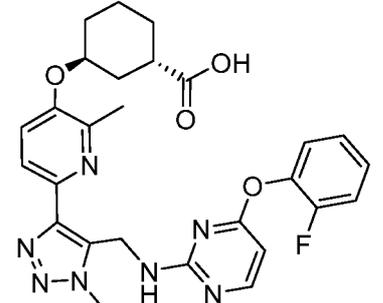
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3-фтор-пропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>47,6 Гц, 2H), 4,26 – 4,06 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,10 – 1,44 (m, 10H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 25 нМ.</p>  |             |
| 103 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2,5-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 552,3;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,91 – 4,70 (m, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,34 (br. s., 3H), 2,04 – 1,43 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> группа на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 33 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 104 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-пропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 481,9;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,05 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,11 (s, 3H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,06 – 1,42 (m, 10H), 0,85 (br. s., 3H), (протон на -OCH<sub>2</sub> не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 27 нМ.</p>      | Пример<br>1 |

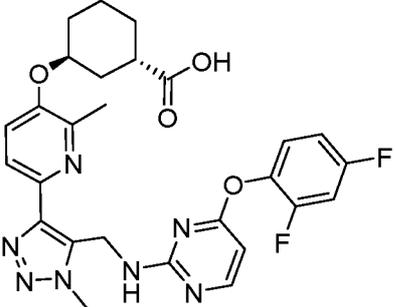
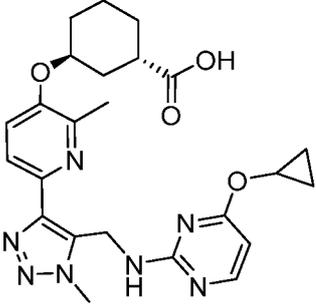
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
| 105 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3-метокси-фенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 546,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,19 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,33 (t, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,84 (dd, <math>J = 8,2, 2,4</math> Гц, 1H), 6,79 – 6,69 (m, 2H), 6,17 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,82 (br. s., 2H), 4,77 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 – 1,48 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 106 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(p-толилокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 530,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,21 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,53 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,25 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 7,17 – 6,98 (m, 3H), 6,23 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 4,90 – 4,67 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,06 – 1,42 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле, -CH<sub>3</sub> на пиридине и протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдаются из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 226 нМ.</p>  | Пример<br>1 |

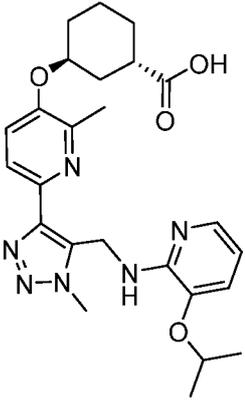
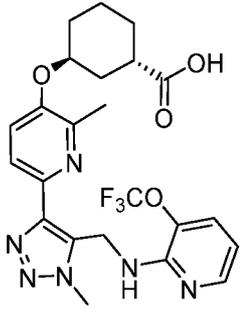
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
| 107 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(4-метокси-фенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 546,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 2H), 7,25 (t, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,15 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,95 – 4,60 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,02 – 1,45 (m, 8H), (-CH<sub>3</sub> на триазоле &amp; на пиридине и протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдаются из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 54 нМ.</p>                                      | Пример<br>1 |
| 108 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(m-толилокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 530,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,18 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,31 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,07 (d, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 6,16 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07 – 1,45 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 152 нМ.</p> | Пример<br>1 |

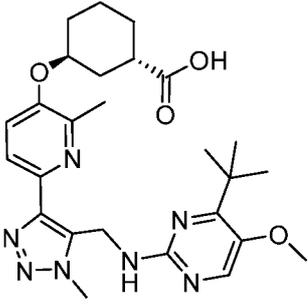
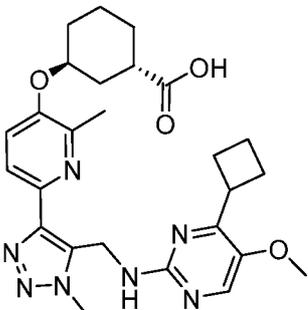
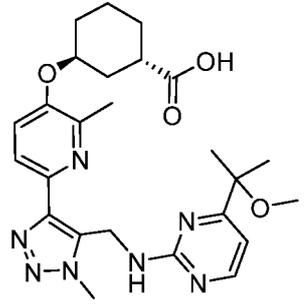
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
| 109 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3-фторфенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 534,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,23 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,17 – 6,97 (m, 3H), 6,24 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H) 2,39 (s, 3H), 2,08 – 1,44 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 17 нМ.</p>                    | Пример<br>1 |
| 110 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 534,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,20 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 4H), 6,20 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 – 1,40 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 111 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 7,18 (d, <math>J = 5,4</math></p>  | Пример<br>1 |

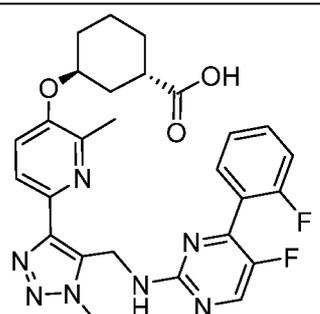
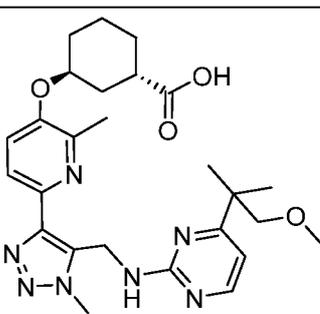
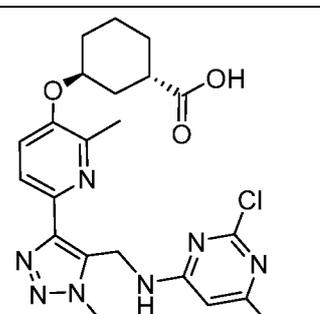
|     |   |   |                     |
|-----|---|---|---------------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(2-охопиридин-1(2H)-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>Гц, 1H), 6,47 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 6,22 (br. s., 1H), 5,13 – 5,02 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,96 – 1,48 (m, 8H), (-CH<sub>3</sub> группа на пиридине и протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдаются из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 763 нМ.</p>  |                     |
| 112 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(4-хлор-фенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 550,1;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,21 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (dd, <math>J = 10,7, 8,7</math> Гц, 3H), 7,20 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 2H), 6,23 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,05 – 1,47 (m, 8H), (N-CH<sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 45 нМ.</p> | <p>Пример<br/>1</p> |
| 113 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-2-илокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 517,1;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,34 (d, <math>J = 4,7</math> Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (t, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,66 (t, <math>J = 5,9</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,31 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 5,05 – 4,67 (m, 3H),</p>   | <p>Пример<br/>1</p> |

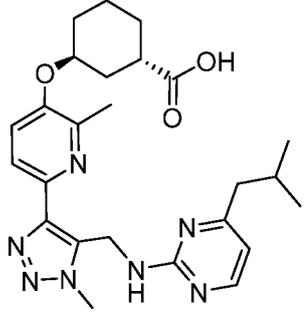
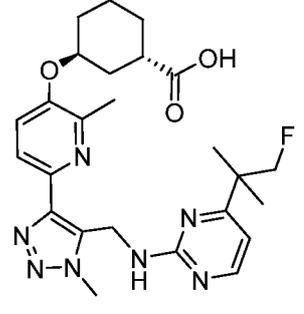
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     | ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота  | 2,01 – 1,48 (m, 8H), (N-CH <sub>3</sub><br>группа на триазоле & –CH <sub>3</sub><br>группа на пиридине и<br>протон α к кислоте не<br>наблюдаются из-за<br>подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 191 нМ.   |             |
| 114 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(3,5-дифтор-<br/>фенокси)пиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 552,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br><i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (s,<br>2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H),<br>7,77 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,7<br>Гц, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 9,3 Гц,<br>1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H),<br>6,31 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 4,95<br>– 4,72 (m, 3H), 2,68 – 2,59<br>(m, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 2,38 (s,<br>3H), 2,07 – 1,44 (m, 8H), (N-<br>CH <sub>3</sub> на триазоле не<br>наблюдается из-за<br>подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 17 нМ. | Пример<br>1 |
| 115 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(2-фтор-<br/>фенокси)пиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 534,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br><i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (s,<br>2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H),<br>7,69 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8<br>Гц, 1H), 7,41 – 7,16 (m, 2H),<br>6,34 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,95<br>– 4,68 (m, 3H), 2,67 – 2,59<br>(m, 1H), 2,38 (br. s., 3H),<br>2,06 – 1,44 (m, 8H), (N-CH <sub>3</sub>  | Пример<br>1 |

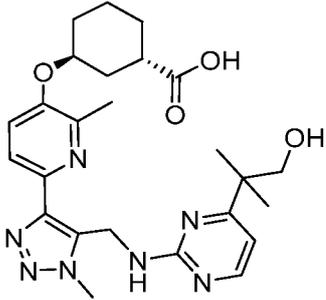
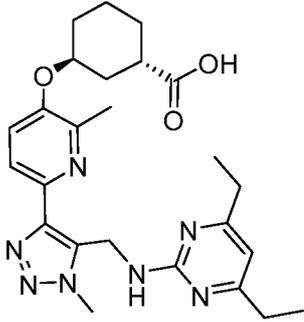
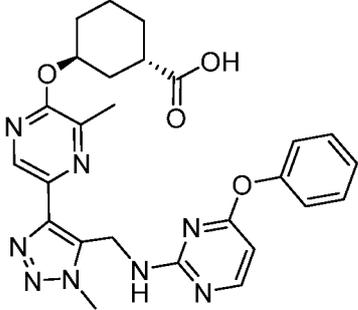
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
|     | ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 25 нМ.  |             |
| 116 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2,4-дифтор-фенокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 551,9;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,08 – 1,48 (m, 8H), (N-CH <sub>3</sub> на триазоле не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 14 нМ. | Пример<br>1 |
| 117 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклопропокси-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 480,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 4,95 (br. s., 2H), 4,76 (br. s., 1H), 4,13 (s, 3H), 4,11 – 4,14 (m, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,00 – 1,46 (m, 8H), 0,66 – 0,58 (m, 4H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 32 нМ.  | Пример<br>1 |

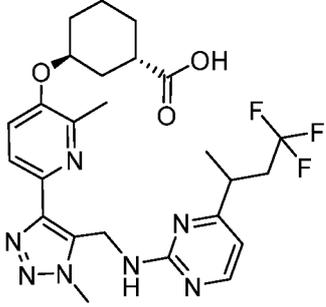
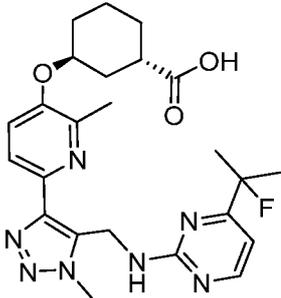
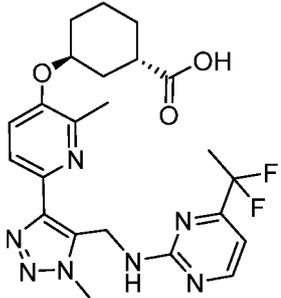
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
| 118 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-изопропокси)пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,62 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 7,53 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,00 (d, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 6,55 – 6,46 (m, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 3H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,08 – 1,42 (m, 8H), 1,08 – 1,03 (m, 6H), (-CH<sub>3</sub> на пиридине не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 448 нМ.</p>   | Пример 103  |
| 119 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 507,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,08 (d, <math>J = 4,8</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,63 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,52 (d, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,38 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 1H), 6,68 (dd, <math>J = 8,0, 4,8</math> Гц, 1H), 4,95 – 4,81 (m, 2H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 1,99 – 1,44 (m, 8H), (-CH<sub>3</sub> на пиридине не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 793 нМ.</p> | Example 103 |

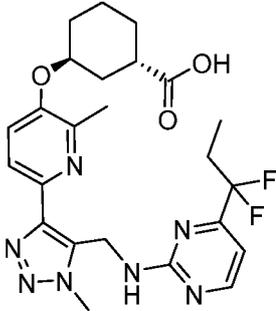
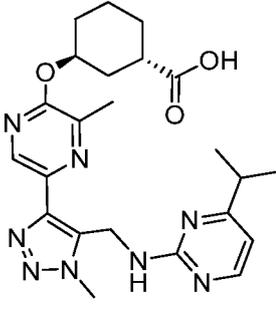
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
| 120 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)-5-метоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 509,9</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 4,90 (br. s., 2H), 4,80 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,44 (m, 8H), 1,23 (s, 9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 344 нМ.</p>  | Пример<br>1 |
| 121 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутил-5-метоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 508,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,52 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,24 (t, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,94 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,21 – 1,47 (m, 15H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 106 нМ.</p>                | Пример<br>1 |
| 122 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-метокси-пропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,27 (s, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,71 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,98 (br. s., 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,66 – 2,62 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 – 1,46 (m, 8H), 1,24 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 6H);</p> | Пример<br>1 |

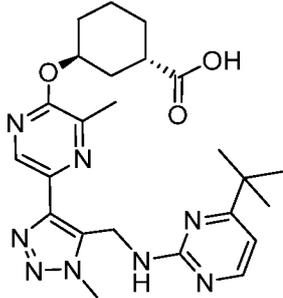
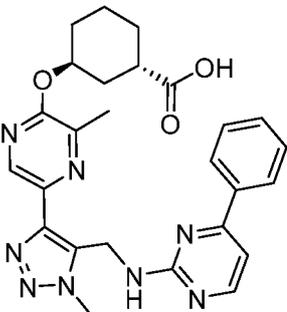
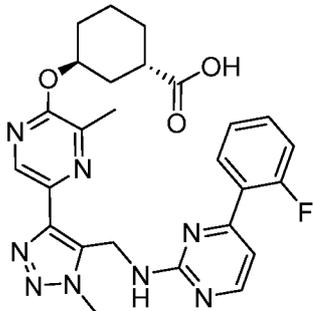
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     |  | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1130 нМ.   |             |
| 123 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-(2-фторфенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 536,3;<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 79 нМ.  | Пример<br>1 |
| 124 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 510,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,18 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,01 (br. s., 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,10 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,03 – 1,41 (m, 8H), 1,05 (br. s., 6H), (-OCH <sub>3</sub> не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 385 нМ. | Пример<br>1 |
| 125 |   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 526,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,67 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,11 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m,  | Пример<br>1 |

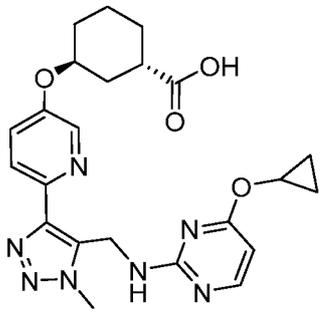
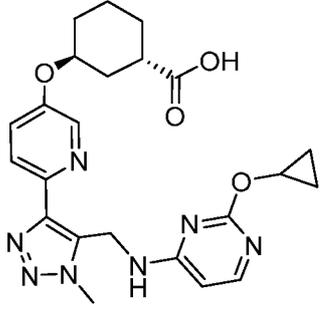
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 – 1,39 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 167 нМ.  |             |
| 126 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изобутилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                      | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 480,5;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 2,02 – 1,47 (m, 9H), 0,81 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 22 нМ. | Пример<br>1 |
| 127 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 498,5;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 5,01 (br. s., 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 51,3 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 – 1,41 (m, 8H), 1,08 (s, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 22 нМ.   | Пример<br>1 |

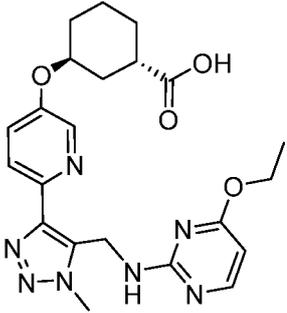
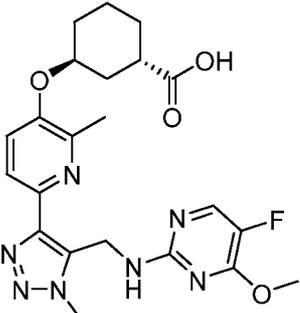
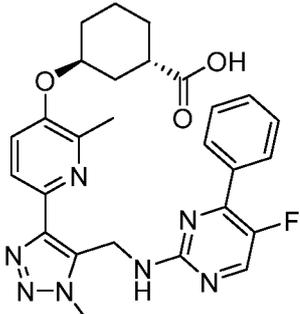
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
| 128 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,19 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 6,63 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,00 bRs, 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,43 (m, 8H), 1,08 (br. s., 6H), (-CH<sub>2</sub>OH не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 855 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 129 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4,6-диэтилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                       | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,5</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,93 (br. s., 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,17 (s, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (к, <math>J = 7,6</math> Гц, 4H), 2,07 – 1,45 (m, 8H), 1,08 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 102 нМ.</p>  | Пример<br>1 |
| 130 |  <p>(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((4-феноксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,41 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 3H), 7,24 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 7,15 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,81 (br. s., 2H), 2,68 – 2,58</p>   | Пример<br>1 |

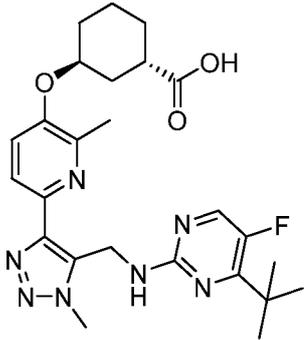
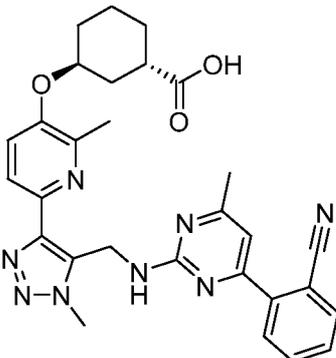
|     |   |   |               |
|-----|---|---|---------------|
|     | ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 – 1,38 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 105 нМ.   |               |
| 131 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 535,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,95 (br. s., 2H), 4,77 (br. s., 1H), 4,09 (s, 3H), 2,91 (к, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (br. s., 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 – 1,39 (m, 8H), 1,01 (br. s., 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 67 нМ. | Пример<br>1   |
| 132 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-фтор-пропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 484,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,10 (s, 3H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 – 1,16 (m, 14H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 53 нМ.   | Пример<br>104 |
| 133 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-фтор-пропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 488,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 5,02 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H),   | Пример<br>1   |

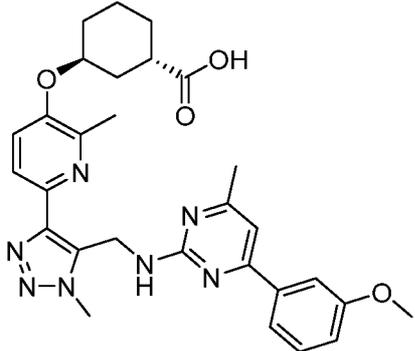
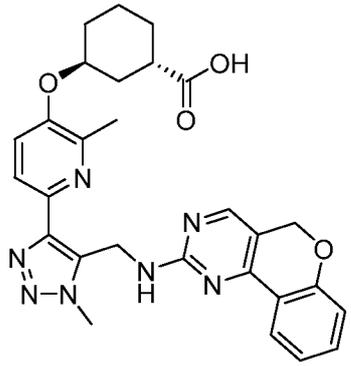
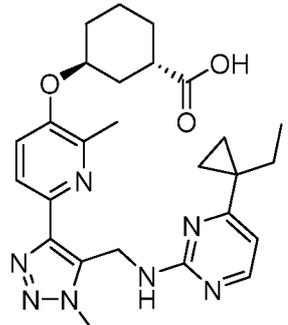
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1,1-дифтор-этил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 4,12 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 – 1,45 (m, 11H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 116 нМ.  |             |
| 134 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1,1-дифторпропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 501,9;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 4,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,11 – 1,32 (m, 10H), 0,89 – 0,69 (m, 3H), (Протон α к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 28 нМ. | Пример<br>1 |
| 135 |  <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 467,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 – 1,42 (m, 9H), 0,99 (br. s., 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 296 нМ.   | Пример<br>5 |

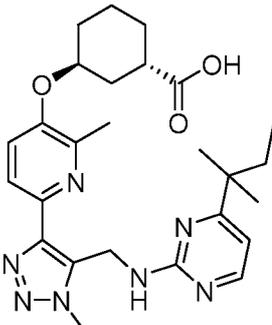
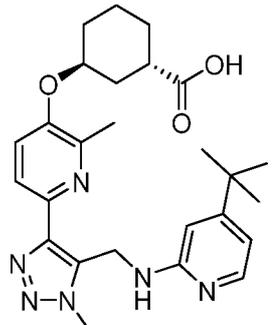
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
| 136 |  <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,60 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,09 – 4,90 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,15 – 1,37 (m, 8H), 1,00 (br. s., 9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 86 нМ.</p>   | Пример<br>5 |
| 137 |  <p>(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 501,9</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,16 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,09 (br. s., 2H), 4,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,15 – 1,39 (m, 8H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 56 нМ.</p> | Пример<br>5 |
| 138 |  <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((4-(2-фторфенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 519,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (t, <math>J = 10,0</math> Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,05 (br. s., 2H), 4,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,17 – 1,36 (m, 8H),</p>   | Пример<br>5 |

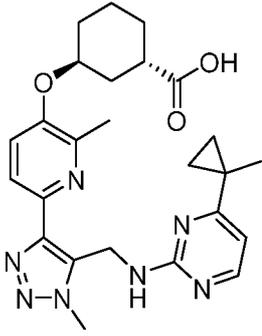
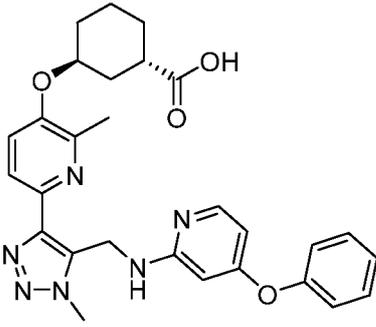
|     |  |  |                     |
|-----|--|--|---------------------|
|     | <p>триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>(Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 33 нМ.</p>  |                     |
| 139 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 466,2; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,37 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,00 – 1,48 (m, 8H), 0,67 – 0,58 (m, 4H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p>     | <p>Пример<br/>1</p> |
| 140 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-циклопропокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 466,2;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,37 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,10 (s, 4H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 1,99 – 1,46 (m, 8H), 0,65 – 0,57 (m, 4H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1370 нМ.</p> | <p>Пример<br/>1</p> |

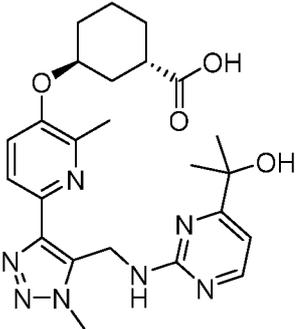
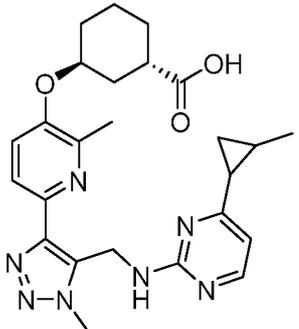
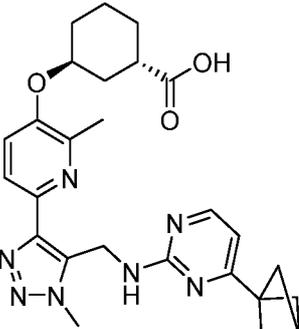
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
| 141 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,60 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,22 (d, <math>J = 6,3</math> Гц, 1H), 5,08 (br. s., 2H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,02 – 1,46 (m, 8H), 1,18 (br. s., 3H), (–OCH<sub>2</sub> протоны от пиримидина не наблюдаются из-за подавления воды);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 142 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 472,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 7,45 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,48 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,87 (br. s., 2H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,46 (br. s., 3H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,03 - 1,38 (m, 8H), 1,04 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 159 нМ.</p>                                      | Пример<br>1 |
| 143 |   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 518,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,54 - 8,41 (m, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 3H), 7,62 - 7,37 (m, 4H), 5,14 (br. s., 2H), 4,89 - 4,68 (m, 1H), 4,10 (br. s.,</p>   | Пример<br>1 |

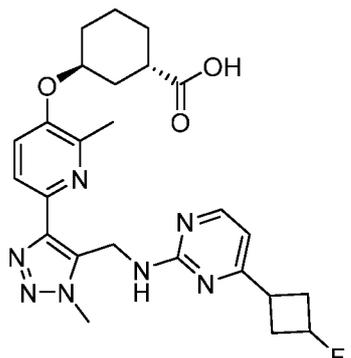
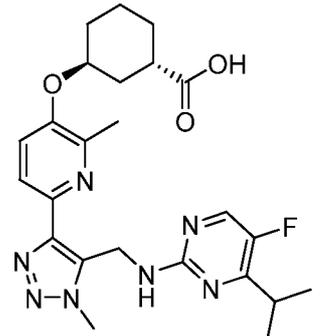
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-фенил<br/>         пиридин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>         метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>         метилпиридин-3-<br/>         ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>         кислота</p>  | <p>3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,50<br/>         - 2,47 (br. s., 3H), 2,10 - 1,36<br/>         (m, 8H);<br/>         hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 26 нМ.</p>   |             |
| 144 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(<i>tert</i>-бутил)-5-<br/>         фтор-пиридин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>         метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>         метилпиридин-3-<br/>         ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>         кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 498,5;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/>         d<sub>6</sub>) δ 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,88<br/>         - 7,79 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m,<br/>         1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,82 -<br/>         4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H),<br/>         2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (br.<br/>         s., 3H), 2,09 - 1,42 (m, 8H),<br/>         1,19 (br. s., 9H);<br/>         hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 40 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 145 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-цианофенил)-6-<br/>         метилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br/>         метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>         метилпиридин-3-<br/>         ил)окси)циклогексанкарбоновая<br/>         кислота</p>  | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 539,5;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br/>         d<sub>6</sub>) δ 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,89<br/>         - 7,62 (m, 4H), 7,52 - 7,43 (m,<br/>         1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 5,09<br/>         (br. s., 2H), 4,81 - 4,73 (m,<br/>         1H), 4,21 - 3,99 (br. s., 3H),<br/>         2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (br.<br/>         s., 3H), 2,31 (br. s., 3H), 2,10<br/>         - 1,40 (m, 8H);<br/>         hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 58 нМ.</p> | Пример<br>1 |

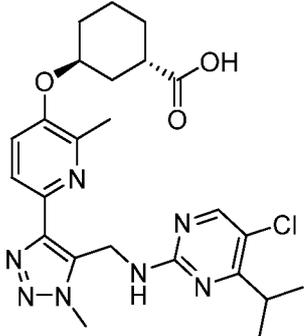
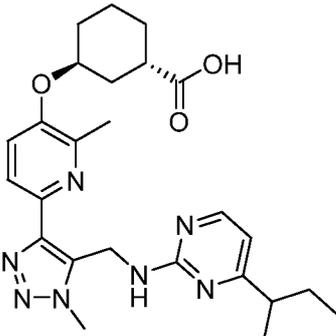
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
| 146 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3-метоксифенил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 530,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,44 - 8,32 (m, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 1H), 7,62 - 7,00 (m, 5H), 5,08 (br. s., 2H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,13 (br. s., 3H), 3,79 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 6H), 2,12 - 1,42 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 150 нМ.</p>                        | Пример<br>1 |
| 147 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 528,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,28 - 8,13 (m, 1H), 8,00 - 7,81 (m, 2H), 7,64 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,21 - 4,74 (m, 4H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (br. s., 3H), 2,13 - 1,25 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 278 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 148 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 492,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,18 - 8,03 (m, 1H), 7,83 (bRd, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 6,57 (bRd, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,03 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,57</p>  | Пример<br>1 |

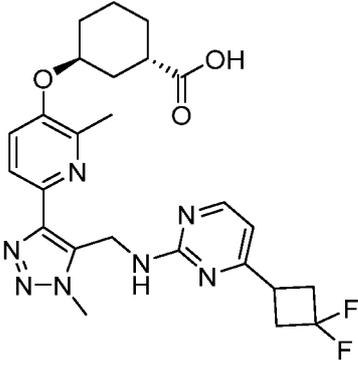
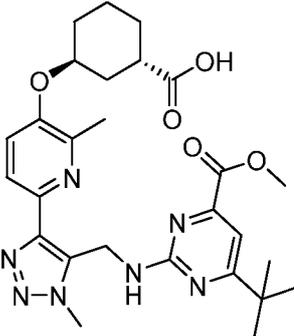
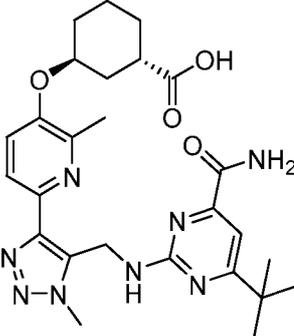
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1-этилциклопропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>(m, 1H), 2,45 (br. s., 3H), 2,13 - 1,39 (m, 10H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), 0,83 (br t, <math>J = 7,0</math> Гц, 3H), 0,70 - 0,60 (m, 2H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 70 нМ.</p>  |             |
| 149 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-(трет-пентил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,1</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,18 (bRd, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,83 (bRd, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,49 (bRd, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 6,58 (bRd, <math>J = 4,6</math> Гц, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 2H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,44 (br. s., 3H), 2,09 - 1,35 (m, 10H), 1,04 (br. s., 6H), 0,53 (br t, <math>J = 7,2</math> Гц, 3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 34 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 150 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(трет-бутил)пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 479,1</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7,98 - 7,78 (m, 2H), 7,54 (bRd, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 6,60 - 6,37 (m, 2H), 4,99 (bRd, <math>J = 5,2</math> Гц, 2H), 4,84 - 4,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,46 (br. s., 3H), 2,06 - 1,39 (m, 8H), 1,06 (s, 9H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 84 нМ.</p>   | Пример<br>6 |

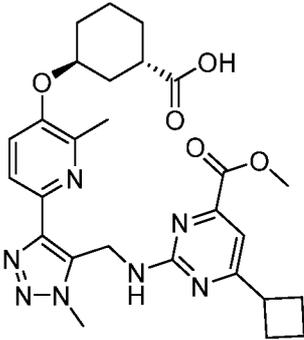
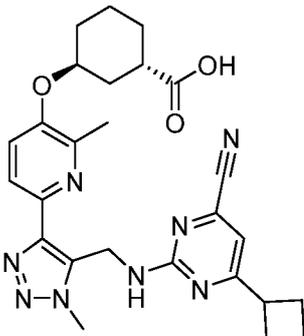
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
| 151 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(1-метилциклопропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 478,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,11 (br d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,84 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,59 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,06 - 4,72 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,38 (m, 8H), 1,27 (s, 3H), 0,98 - 0,86 (m, 2H), 0,73 - 0,59 (m, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 40 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 152 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-феноксипиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 515,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,93 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,81 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,40 (t, <math>J = 7,9</math> Гц, 2H), 7,20 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 1H), 7,06 (d, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 6,93 (br t, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 6,18 (dd, <math>J = 5,8, 1,8</math> Гц, 1H), 6,05 (d, <math>J = 1,8</math> Гц, 1H), 4,97 (br d, <math>J = 5,8</math> Гц, 2H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,93 - 1,46 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 67 нМ.</p> | Пример<br>1 |

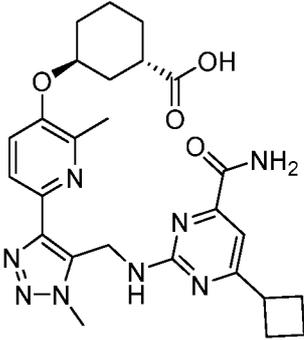
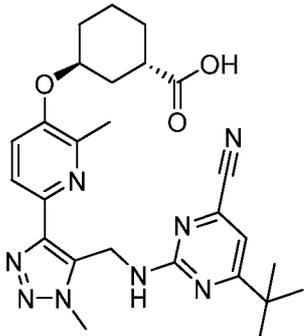
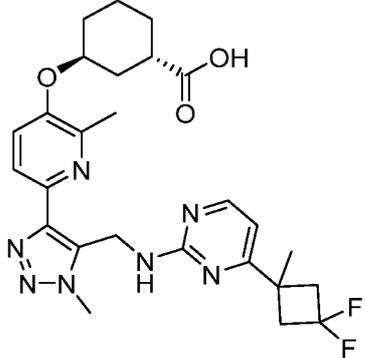
|            |   |  |                     |
|------------|---|--|---------------------|
| <p>153</p> |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 482,5</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,23 (br. s., 1H), 7,84 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 6,83 (br d, <math>J = 3,5</math> Гц, 1H), 4,98 (br. s., 2H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,40 (m, 8H), 1,19 (br. s., 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 704 нМ.</p>   | <p>Пример<br/>1</p> |
| <p>154</p> |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(2-метилциклопропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 478,5</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,03 (br d, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,39 (br. s., 1H), 6,48 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,93 (br. s., 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,04 - 1,43 (m, 8H), 1,17 - 0,57 (m, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 43 нМ.</p> | <p>Пример<br/>1</p> |
| <p>155</p> |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 490,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,20 (br d, <math>J = 3,1</math> Гц, 1H), 7,86 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,50 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,82 - 4,73 (m,</p>   | <p>Пример<br/>1</p> |

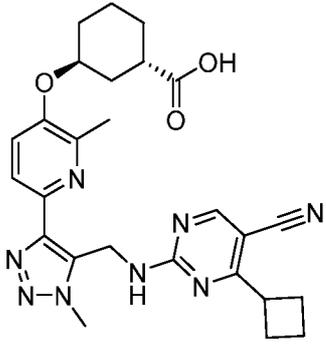
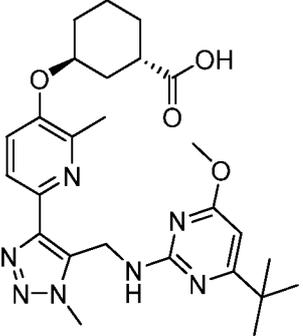
|     |  |  |          |
|-----|--|--|----------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>1H), 4,16 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,40 (m, 8H), 1,28 - 1,12 (m, 2H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 96 нМ.</p>  |          |
| 156 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3-фторциклобутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 496,3;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (br d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,84 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,11 - 4,86 (m, 3H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 - 1,40 (m, 12H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p>   | Пример 1 |
| 157 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 484,5;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,83 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,49 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,93 (br. s., 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,11 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,41 (m, 8H), 1,02 (br d, J = 4,9 Гц, 6H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 40 нМ.</p> | Пример 1 |

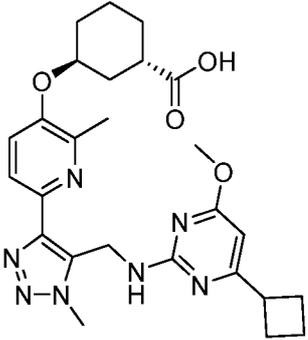
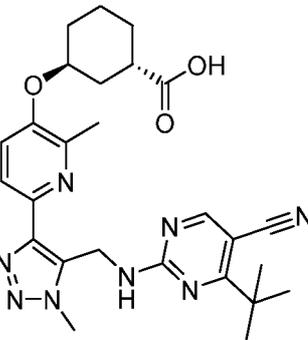
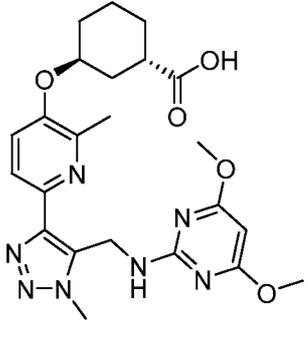
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
| 158 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-хлор-4-изопропил пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,20 (br. s., 1H), 7,83 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,76 (br t, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 4,97 (br. s., 2H), 4,77 (br. s., 1H), 4,09 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,39 (m, 8H), 0,99 (br. s., 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 27 нМ.</p>  | Пример<br>1 |
| 159 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(sec-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,5</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,13 (br. s., 1H), 7,82 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,47 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 6,48 (br d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,92 (br d, <math>J = 4,6</math> Гц, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,23 (m, 10H), 1,04 - 0,93 (m, 3H), 0,67 (br t, <math>J = 7,2</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 21 нМ.</p> | Пример<br>1 |

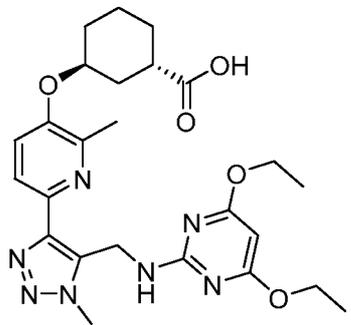
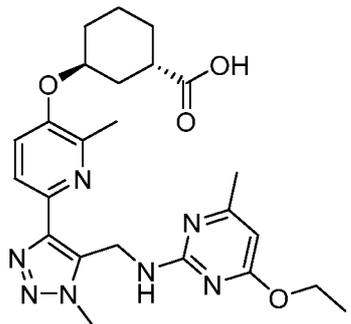
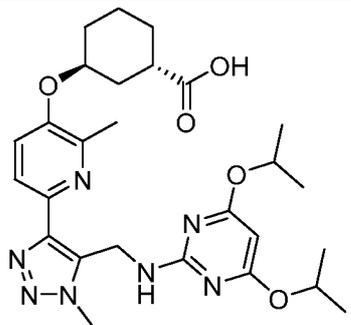
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
| 160 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,21 (br d, <math>J = 4,6</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,60 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,98 (br. s., 2H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,33 - 3,15 (m, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,43 (m, 8H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 17 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 161 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)-6-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 538,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,83 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (br. s., 3H), 3,85 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,41 (m, 8H), 1,13 (s, 9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 443 нМ.</p>   | Пример<br>1 |
| 162 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)-6-(амидокарбонил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 523,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44</p>  | Пример<br>1 |

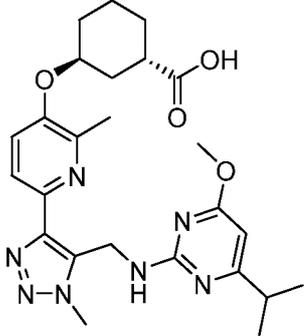
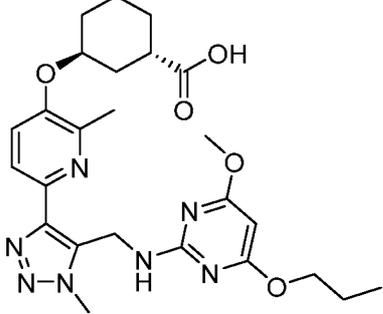
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(<i>tert</i>-бутил)-6-карбамоилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>(s, 3H), 2,07 - 1,42 (m, 8H), 1,17 (s, 9H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2367 нМ.</p>   |             |
| 163 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутил-6-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 536,1;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,99 (br. s., 1H), 5,19 - 4,87 (m, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,19 (br. s., 3H), 3,84 (br. s., 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (br. s., 3H), 2,22 - 1,41 (m, 14H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 168 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 164 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циано-6-циклобутил-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 503,1;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,08 (br. s., 1H), 5,23 - 4,88 (m, 2H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 4,12 (br. s., 3H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 1,44 (m, 14H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p>          | Пример<br>1 |

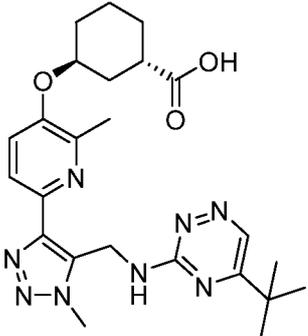
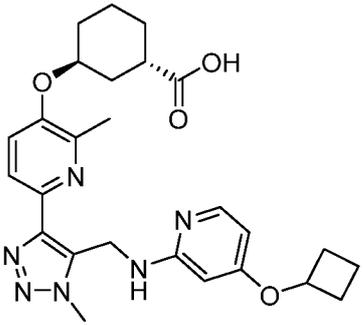
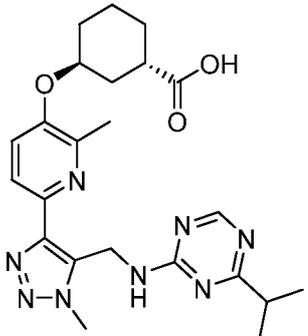
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
| 165 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-карбамоил-6-цикло-бутилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 521,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,87 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,51 (br d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,15 (br. s., 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,12 (br. s., 3H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 - 1,46 (m, 14H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 243 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 166 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)-6-циано-пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 505,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,84 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,50 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,40 - 7,10 (m, 1H), 5,29 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (br. s., 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (br. s., 3H), 2,05 - 0,94 (m, 17H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 180 нМ.</p>                           | Пример<br>1 |
| 167 |   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 528,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,26 (br. s., 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,66 (br t, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 7,51 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,65 (br d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s,</p>   | Пример<br>1 |

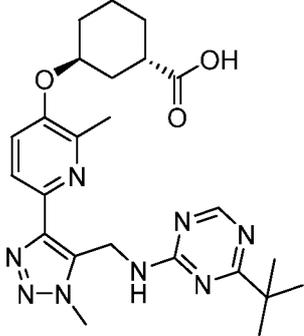
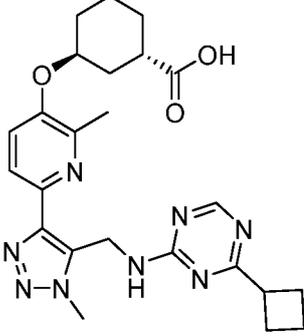
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>3H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 5H), 2,03 - 1,45 (m, 8H), 1,37 (br. s., 3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 55 нМ.</p>  |             |
| 168 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-циано-4-циклобутилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 503,2;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 - 8,55 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,85 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,26 - 4,98 (m, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,08 (br. s., 3H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (br. s., 3H), 2,31 - 1,42 (m, 14H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 129 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 169 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)-6-метоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 510,3;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,16 - 5,97 (m, 1H), 5,18 - 5,00 (m, 2H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,44 (m, 8H), 1,12 (br. s., 9H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 86 нМ.</p>               | Пример<br>1 |

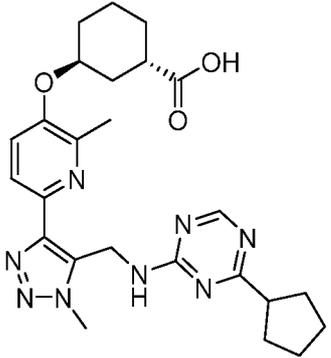
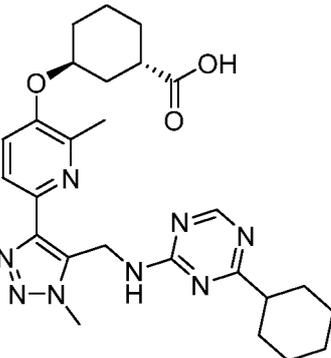
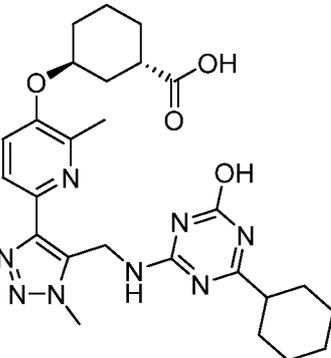
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
| 170 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутил-6-метокси-пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 508,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 5,00 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,64 - 3,38 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,17 - 1,48 (m, 14H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 171 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-трет-бутил)-5-циано-пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 505,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,71 - 8,48 (m, 2H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,33 - 4,94 (m, 2H), 4,81 - 4,67 (m, 1H), 4,08 (br. s., 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (br. s., 3H), 2,04 - 1,47 (m, 8H), 1,33 (br. s., 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 177 нМ.</p>                    | Пример<br>1 |
| 172 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4,6-диметокси-пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 484,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,68 (br t, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,08 - 4,96 (m, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 2,67 - 2,58 (m,</p>   | Пример<br>1 |

|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
|     | метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 1H), 2,47 (s, 3H), 2,06 - 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 61 нМ.   |             |
| 173 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4,6-диэтоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 512,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 5,07 (br. s., 2H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 7H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,45 (m, 8H), 1,21 (br t, J = 6,9 Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 127 нМ.                                   | Пример<br>1 |
| 174 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этоксипиримидин-6-метил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 482,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 4,97 (br. s., 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,25 - 3,93 (m, 5H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 - 1,45 (m, 8H), 1,22 - 1,07 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 56 нМ. | Пример<br>1 |
| 175 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропоксипиримидин-6-метил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                                      | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 540,4;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 5,10 - 4,89 (m, 4H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (br t, J = 10,5 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H),   | Пример<br>1 |

|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,6-диизопропокси-<br>пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-<br>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил -<br>пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота   | 2,06 - 1,46 (m, 8H), 1,18<br>(bRdd, $J = 11,0, 6,1$ Гц, 12H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 384 нМ.   |             |
| 176 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропил-6-<br/>метокси-пиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>      | ЖХМС, $[M+H]^+ = 496,3$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H),<br>7,51 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H),<br>5,06 - 4,95 (m, 2H), 4,82 -<br>4,75 (m, 1H), 4,14 (s, 3H),<br>3,91 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m,<br>1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,47<br>(s, 3H), 2,08 - 1,44 (m, 8H),<br>1,06 (br d, $J = 5,8$ Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 27 нМ.                                     | Пример<br>1 |
| 177 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-метокси-6-<br/>пропокси-1,3,5-триазин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 513,3$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,38 - 8,21 (m, 1H), 7,86<br>(br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (br<br>d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,11 - 5,01<br>(m, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H),<br>4,19 - 3,97 (m, 5H), 3,79 (s,<br>3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43<br>(br d, $J = 3,4$ Гц, 3H), 2,06 -<br>1,44 (m, 10H), 0,88 (dt, $J =$<br>18,6, 7,5 Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 250 нМ. | Пример<br>1 |

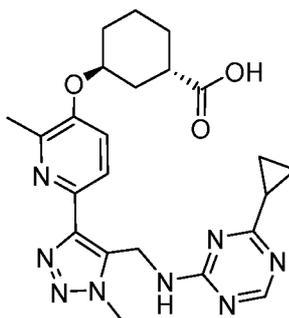
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
| 178 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(трет-бутил)-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,75 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,07 (br d, <math>J = 2,7</math> Гц, 2H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,96 - 1,45 (m, 8H), 1,14 (br. s., 9H), (<math>\alpha</math>-CH присоединенный к <math>CO_2H</math> скрыт под DMSO-<math>d_6</math>);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 498 нМ.</p> | Пример<br>2 |
| 180 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутокси)пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 493,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,94 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,73 (br d, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 7,55 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 6,17 - 6,11 (m, 1H), 5,17 (br. s., 2H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,15 - 1,12 (m, 14H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 246 нМ.</p>  |             |
| 181 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(изопропил)-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,42 (br. s., 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (s,</p>   | Пример<br>3 |

|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 3H), 2,07 - 1,48 (m, 8H), 1,20 - 1,08 (m, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 106 нМ.  |             |
| 182 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-трет-бутил)-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>      | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 481,5;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,32 - 8,23 (m, 1H), 7,78 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,18 - 4,88 (m, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,03 (br. s., 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,37 (m, 8H), 0,98 (s, 9H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 693 нМ. | Пример<br>3 |
| 183 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутил)-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 479,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,28 - 8,10 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 - 1,24 (m, 14H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 54 нМ.     | Пример<br>3 |

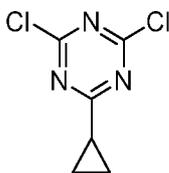
|     |   |  |             |
|-----|---|--|-------------|
| 184 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопентил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 493</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,31 - 8,22 (m, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 5,12 - 4,92 (m, 3H), 4,08 (br. s., 3H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 1,95 - 1,43 (m, 16H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 90 нМ.</p>   | Пример<br>3 |
| 185 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклогексил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 507,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,37 - 8,23 (m, 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,15 - 4,98 (m, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 1,00 (m, 18H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 288 нМ.</p> | Пример<br>3 |
| 186 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклогексил-6-гидрокси-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 523,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,86 (br d, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 7,50 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 5,06 - 4,72 (m, 3H), 4,15 (br. s., 3H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,09 - 1,10 (m, 18H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 717 нМ.</p>                                      | Пример<br>3 |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота |  |  |
|--|--|--|--|

Пример 187. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Циклопропил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль

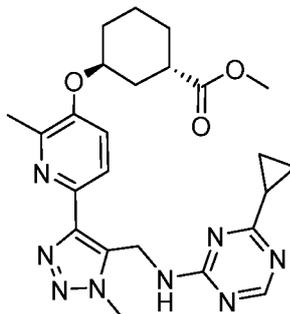


187А. 2,4-Дихлор-6-циклопропил-1,3,5-триазин



К охлажденной до  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  смеси 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (1,02 г, 5,53 ммоль) и  $\text{CuI}$  (0,053 г, 0,277 ммоль) в THF (8 мл) по каплям в течение 20 минут добавляли циклопропилмагнийбромид (6,08 мл 1 М раствора в 2-МеТНФ, 6,08 ммоль). Реакционную смесь поддерживали в диапазоне от  $-10$  до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока ТСХ не показала, что реакция завершилась. Реакцию останавливали с помощью насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), затем нагревали до комнатной температуры и экстрагировали DCM ( $4 \times 25$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (80 г  $\text{SiO}_2$ , непрерывный градиент от 0 до 20% EtOAc/Hex), получая указанное в заголовке соединение (0,55 г, 52%) в виде желтого масла, которое медленно затвердевало до не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 4H).

187В. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклопропил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



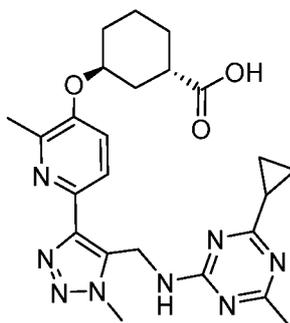
К раствору триаоломина-интермедиата 41 (38 мг, 0,106 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 187А (20 мг, 0,106 ммоль) и  $iPr_2NEt$  (0,037 мл, 0,211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (3 мл) и EtOH (1 мл). К данному раствору добавляли 10% Pd/C (0,011 г, 10,5 мкмоль) и затем TEA (0,073 мл, 0,53 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Затем через реакционную смесь барботировали  $H_2$  в течение нескольких минут, затем реакционную смесь перемешивали при 1 атм  $H_2$  в течение 3 часов. Избыток  $H_2$  удаляли и реакционную смесь фильтровали через Celite®; твердые вещества промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г Redisep®  $SiO_2$ , непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 60%). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 479,2$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, 100 °С, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (br. s., 1H), 7,94 (br. s., 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,47 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 5,03 (br d,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (br d,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 4H), 1,77 - 1,53 (m, 4H), 1,02 - 0,94 (m, 4H).

#### Пример 187

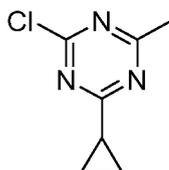
К раствору 187В (27 мг, 0,056 ммоль) в THF (2 мл)/воде (1 мл) добавляли LiOH· $H_2O$  (12 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего большинство летучих компонентов удаляли в вакууме; остаток разбавляли  $H_2O$  (5 мл). pH довели до ~ 5 с помощью водн. 1 н. HCl и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ: колонка (Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм; частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN: $H_2O$  с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN: $H_2O$  с 0,1% TFA; градиент: от 0 до 100% В в течение 12

мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 56%). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 465,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, 100 °С, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 4H), 1,80 - 1,56 (m, 4H), 1,03 - 0,94 (m, 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 48 нМ.

Пример 188. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Циклопропил-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль

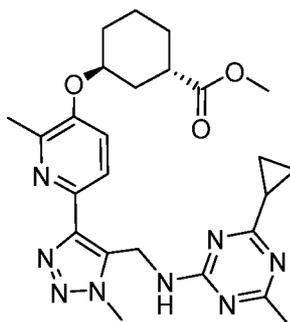


188А. 2-хлор-4-циклопропил-6-метил-1,3,5-триазин



Указанное в заголовке соединение получали из 2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазина в соответствии с методикой, описанной для синтеза интермедиата 187А. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 169,9$ .

188В. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропил-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

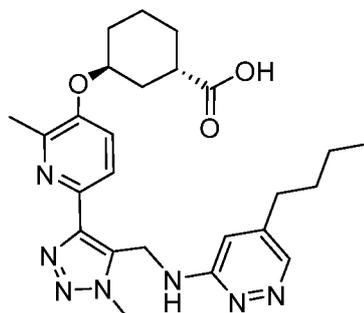


К раствору триазамина-интермедиата 41 (10 мг, 0,028 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 188А (4,7 мг, 0,028 ммоль) и  $i\text{PR}_2\text{Net}$  (9,7 мкл, 0,056 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 80 °С в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

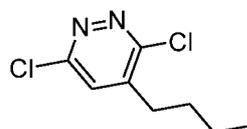
### Пример 188

Указанное в заголовке соединение получали из 188В в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,15 - 8,05 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,14 - 4,07 (m, 3H), 2,63 (br t,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,45 (m, 8H), 0,96 - 0,74 (m, 4H).  $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 138$  нМ.

Пример 189. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-Бутилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



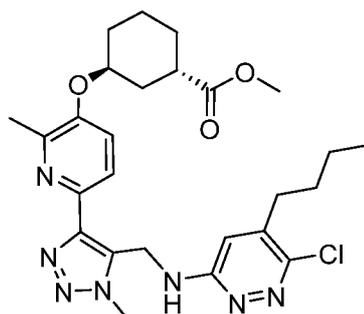
189А. 4-Бутил-3,6-дихлорпиридазин



К поддерживаемой при 50 °С суспензии 3,6-дихлорпиридазина (0,745 г, 5 ммоль), пентановой кислоты (0,714 мл, 6,5 ммоль) и  $\text{AgNO}_3$  (0,425 г, 2,5 ммоль) в воде (8 мл) добавляли смесь конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,891 мл, 16,7 ммоль) в воде (8 мл) с последующим добавлением по каплям раствора  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (2,97 г, 13 ммоль) в воде (6 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 80 °С в течение 40 мин, затем давали остыть до комнатной температуры. pH реакционной смеси довели до 8 с помощью 25% водн.  $\text{NH}_4\text{OH}$ , затем экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x). Объединенные органические экстракты

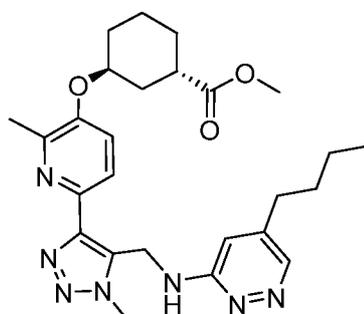
промывали водой, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г  $\text{SiO}_2$ , непрерывный градиент от 0 до 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получая указанное в заголовке соединение (0,66 г, выход 64%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС,  $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+ = 206,9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,78 - 2,68 (m, 2H), 1,66 (quin,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 1,45 (sxt,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 0,99 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

189В. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-бутил-6-хлорпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Микроволновый сосуд, содержащий прозрачный желтый раствор интермедиата 41 (30 мг, 0,083 ммоль) и 189А (51 мг, 0,250 ммоль) в  $\text{NMP}$  (1 мл) и  $i\text{Pr}_2\text{Net}$  (0,15 мл, 0,84 ммоль), подвергали микроволновой обработке при  $180^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г  $\text{SiO}_2$ , непрерывный градиент от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексане), получая указанное в заголовке соединение (12 мг, выход 27%) в виде прозрачного бесцветного твердого вещества. ЖХМС,  $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+ = 528,3$ .

189С. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-бутилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



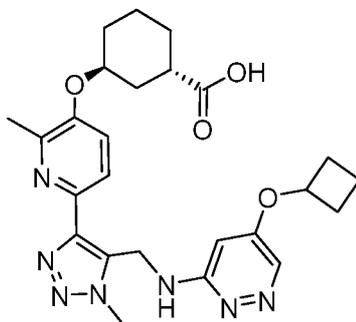
К раствору 189В (12 мг, 0,023 ммоль) в  $\text{THF}$  (1,5 мл) и  $\text{EtOH}$  (0,5 мл) добавляли 10%  $\text{Pd/C}$  (2,4 мг, 2,27 мкмоль) с последующим добавлением  $\text{TEA}$  (0,016 мл, 0,114 ммоль). Через реакционную смесь барботировали газообразный  $\text{H}_2$  в течение нескольких

минут, затем реакционную смесь перемешивали при 1 атм  $H_2$  в течение 18 часов. Избыток  $H_2$  удаляли, после чего реакционную смесь фильтровали через слой Celite<sup>®</sup>, который промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 494,3$ .

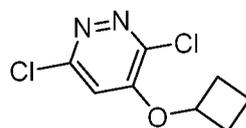
#### Пример 189

Указанное в заголовке соединение получали из 189С в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 480,3$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,94 - 4,91 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,74 (t,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,63 (m, 6H), 1,45 (sxt,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 1,00 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 108 нМ.

Пример 190. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-циклобутокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



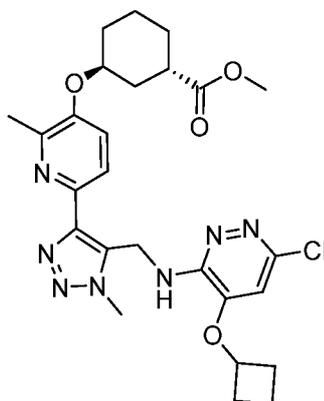
190А. 3,6-Дихлор-4-циклобутоксипиридазин



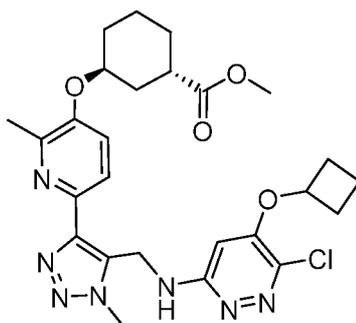
К раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (200 мг, 1,09 ммоль) в MeCN (3 мл) в герметичной пробирке добавляли  $Cs_2CO_3$  (711 мг, 2,18 ммоль) и затем циклобутанол (157 мг, 2,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой и DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт хроматографировали (12 г Redisep<sup>®</sup> SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0-50% EtOAc/Hex), получая указанное в заголовке соединение (138 мг, 58%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 218,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,73 (s, 1H), 4,77 (quin, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,79 (дтт, *J* = 11,3, 9,8, 8,4 Гц, 1H).

190B. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-хлор-4-циклобутокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль и



190C. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-хлор-5-циклобутокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



Прозрачный желтый раствор интермедиата тризоламина 41 (30 мг, 0,083 ммоль) и 190А (55 мг, 0,250 ммоль) в NMP (1 мл) и iPR<sub>2</sub> Net (0,146 мл, 0,835 ммоль) подвергали микроволновой обработке при 180 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь продуктов очищали препаративной ВЭЖХ: Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; Градиент: от 20 до 100% В в течение 12 мин; Поток: 40 мл/мин, с получением 190В (11 мг, 17%) и 190С (9 мг, 14%).

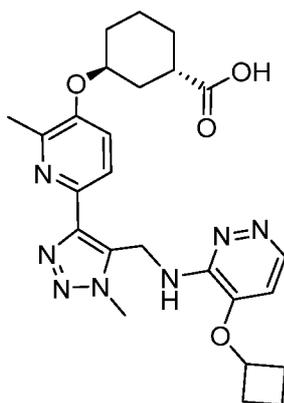
190В: ЖХМС,  $[M+H]^+ = 542,3$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 4H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,27 - 2,06 (m, 3H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,56 (m, 6H).

190С: ЖХМС,  $[M+H]^+ = 542,3$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,80 (br d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 4H), 4,16 (s, 3H), 3,73 - 3,60 (m, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,30 - 2,09 (m, 3H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,59 (m, 6H).

#### Пример 190

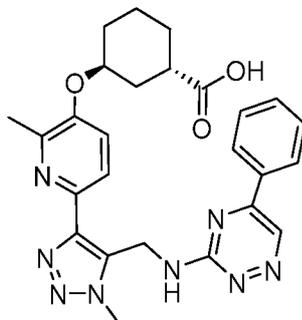
Указанное в заголовке соединение получали из интермедиата 190С в соответствии с методиками, описанными для синтеза примера 189. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 494,5$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,63 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,98 - 4,89 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,27 (quin,  $J = 10,0$  Гц, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,86 - 1,65 (m, 5H).  $hLPA_1 IC_{50} = 187$  нМ.

Пример 191. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль

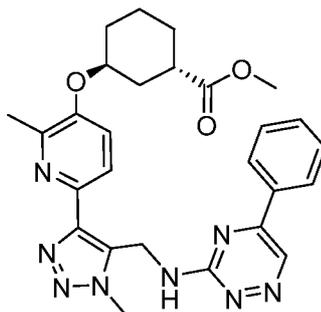


Указанное в заголовке соединение получали из интермедиата 190В в соответствии с методиками, описанными для синтеза примера 189. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 494,4$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 3H), 4,93 - 4,90 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,88 - 1,65 (m, 5H).  $hLPA_1 IC_{50} = 103$  нМ.

Пример 192. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-TFA соль



192A. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-TFA

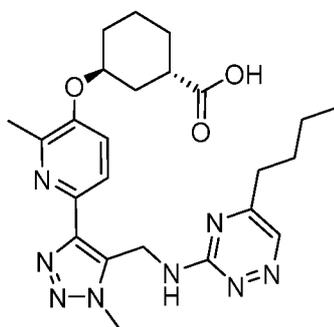


Герметичную пробирку, содержащую альдегидный интермедиат 42 (32 мг, 0,089 ммоль) и 5-фенил-1,2,4-триазин-3-амин (15 мг, 0,089 ммоль) в MeOH (1,1 мл) и HOAc (0,026 мл, 0,45 ммоль) нагревали при 65 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (11 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным солевым раствором и сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 20 до 100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 24%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 515,3.

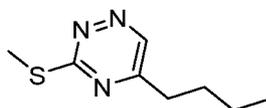
### Пример 192

Указанное в заголовке соединение получали из 192А в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 501,3$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 8,09 (br d,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,89 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,15 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,03 (br d,  $J = 13,9$  Гц, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 53 нМ.

Пример 193. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-Бутил-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-TFA



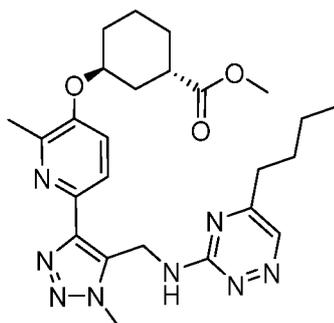
193А. 5-Бутил-3-(метилтио)-1,2,4-триазин



В высушенную круглодонную колбу, содержащую 3-(метилтио)-1,2,4-триазин (0,5 г, 3,93 ммоль), по каплям добавляли хлорид бутилмагния (3,93 мл 2 М раствора в THF, 7,86 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасили насыщен. водн. NaHCO<sub>3</sub> и фильтровали через Celite<sup>®</sup>. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая неочищенный темно-коричневый остаток. Полученное вещество растворяли в толуоле (3,9 мл) и затем добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (1,07 г, 4,72 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали смесью водн. 2 М NaOH/водн. 2М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водой, насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г Redisep<sup>®</sup> SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 100%

EtOAc/Hex), получая указанное в заголовке соединение (37 мг, 5%) в виде темно-коричневого масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 184,1$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 5H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,41 (dq,  $J = 15,0, 7,4$  Гц, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H).

193В. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-бутил-1,2,4-триазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

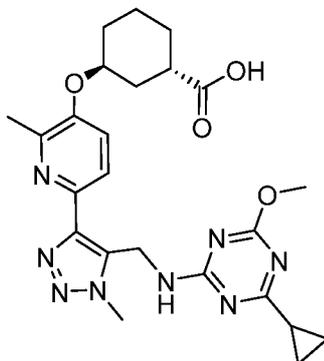


К раствору 193А (37 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли *m*CPBA (77 мас.%, 67,9 мг, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, чтобы получить в основном соответствующий сульфоксидный интермедиат. Затем добавляли триазоламин-интермедиат 41 (0,030 г, 0,083 ммоль) и *i*PR<sub>2</sub>Net (0,35 мл, 2,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным раствором. NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г Redisep<sup>®</sup> SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 37%). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 495,4$ .

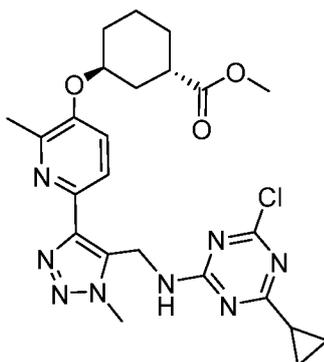
### Пример 193

Указанное в заголовке соединение (22 мг, выход 41%, белое твердое вещество) получали из интермедиата 193В в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 481,4$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 2H), 5,04 - 4,98 (m, 3H), 4,25 (s, 3H), 2,89 - 2,74 (m, 6H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 6H), 1,44 (sxt,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,3$  Гц), 3H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 6,8 нМ.

Пример 201. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклопропил-6-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



201А. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-хлор-6-циклопропил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору триазиламинового интермедиата 41 (50 мг, 0,139 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 187А (26,4 мг, 0,139 ммоль) и  $i\text{PR}_2\text{Net}$  (0,049 мл, 0,278 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ , непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 80%). ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,3$ .

Пример 201

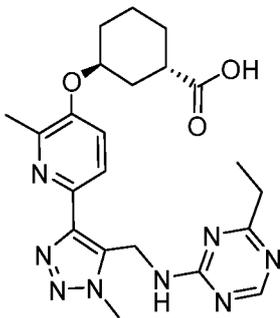
Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 30%) получали из интермедиата 201А в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187, за исключением того, что в реакции вместо воды использовали MeOH. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,26 - 8,12 (m, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 5,04 (br. s., 2H), 4,78 (br. s., 1H),

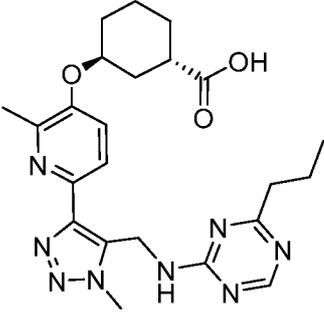
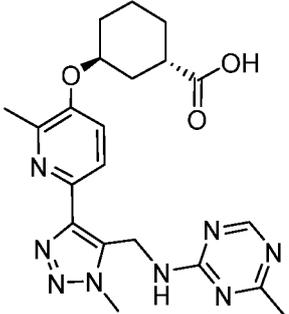
4,09 (s, 3H), 3,80 - 3,49 (m, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,28 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,43 (m, 8H), 0,98. 0,78 (m, 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 105 нМ.

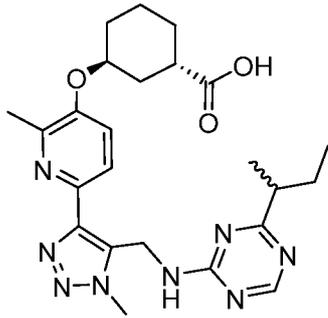
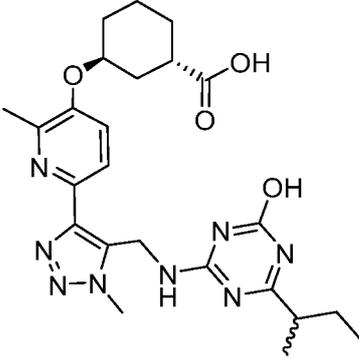
Примеры, перечисленные в таблице 2 (ниже), были получены теми же способами синтеза, что и приведенные в качестве Пример а.

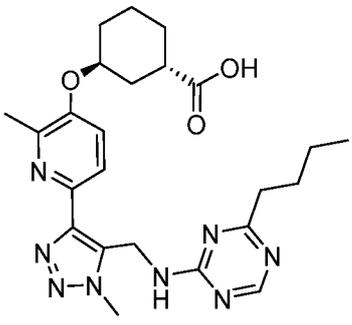
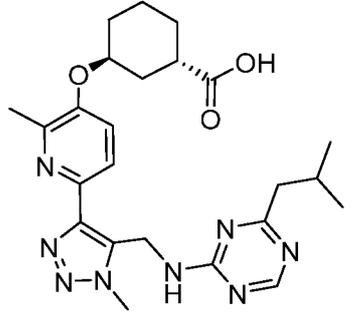
Таблица 2

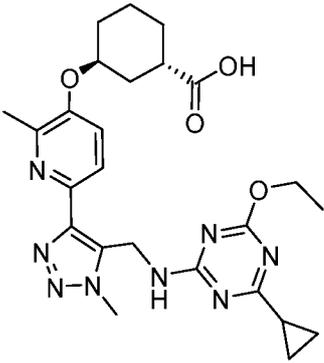
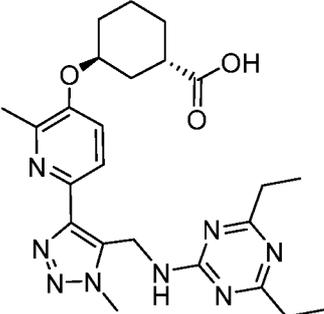
Примеры в следующей таблице были получены с использованием способов, аналогичных примерам, указанным в столбце «Способ» в таблице.

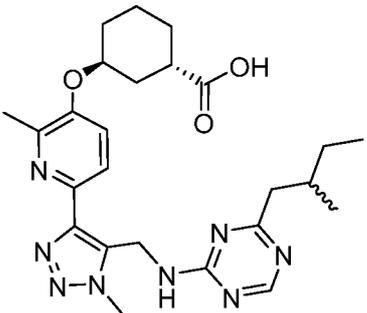
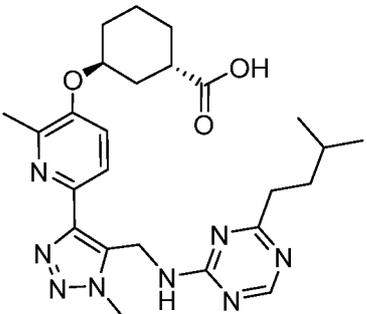
| № примера | Структура и название  | Аналитические и биологические данные  | Способ     |
|-----------|---|---|------------|
| 194       |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Этил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 453,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, 100 °С, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,05 (br s, 2H), 4,78 - 4,69 (m, 1H), 3,63 (br s, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,53 (m, 4H), 1,19 (t, J = 7,6 Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 63 нМ.</p> | Пример 187 |

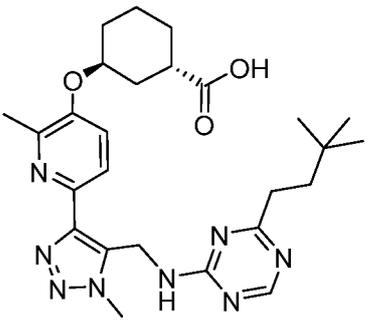
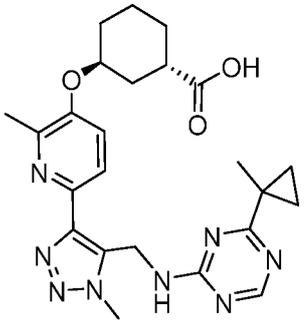
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 195 |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-пропил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,57 - 8,37 (m, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,47 (m, 6H), 0,92 - 0,81 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 225 нМ.</p> | Пример 187 |
| 196 |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-метил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 439,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,58 - 8,26 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2190 нМ.</p>                  | Пример 187 |

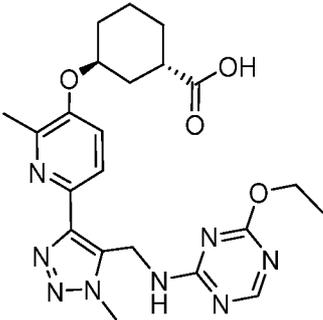
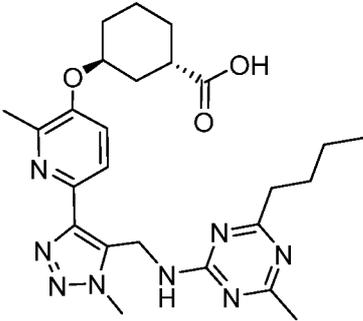
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 197 |  <p>(диастереомерная смесь)</p> <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(<i>sec</i>-Бутил)-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p>              | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,61 - 8,33 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,45 (m, 6H), 1,17 - 1,00 (m, 3H), 0,82 - 0,68 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 94 нМ.</p>                       | Пример 187 |
| 198 |  <p>(диастереомерная смесь)</p> <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(<i>sec</i>-Бутил)-6-гидрокси-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 497,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,46 - 8,18 (m, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,13 - 4,70 (m, 4H), 4,09 (br s, 3H), 3,56 - 3,29 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 6H), 1,29 - 1,06 (m, 3H), 0,92 - 0,75 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 130 нМ.</p> | Пример 187 |

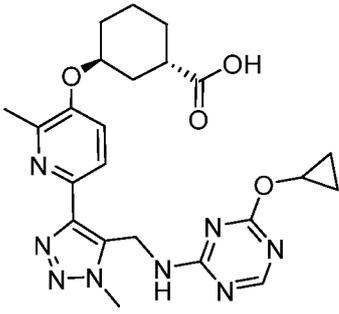
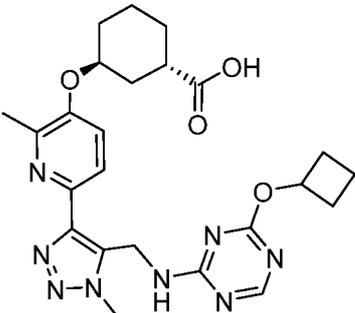
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 199 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Бутил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,44 (s, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,75 - 1,55 (m, 6H), 1,34 (dq, <math>J = 14,8, 7,3</math> Гц, 2H), 0,89 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 нМ.</p> | Пример 187 |
| 200 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Изобутил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,69 - 8,43 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 5H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,46 (m, 4H), 0,92 - 0,78 (m, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 77 нМ.</p>  | Пример 187 |

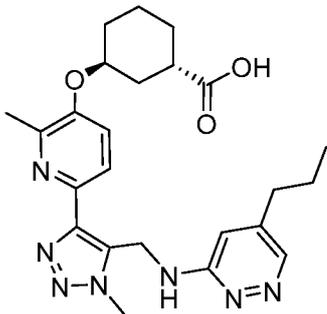
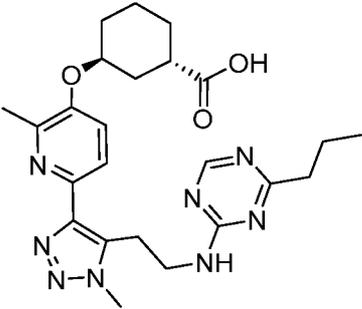
|     |   |  |  |
|-----|---|--|--|
| 202 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропил-6-этокси-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 509,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,02 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,29 - 4,03 (m, 5H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,46 (m, 8H), 1,27 - 1,13 (m, 3H), 0,99 - 0,82 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p>   | <p>Пример 201</p> <p>(EtOH используется вместо MeOH)</p> |
| 203 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4,6-диэтил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p>           | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,85 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,36 - 7,03 (m, 1H), 5,17 (br d, <math>J = 4,6</math> Гц, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H), 1,07 (br t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 59 нМ.</p> | <p>Пример 188</p>  |

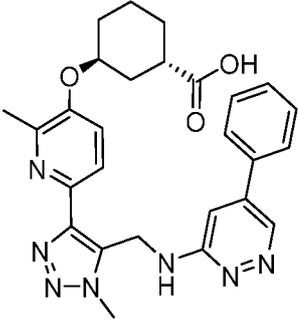
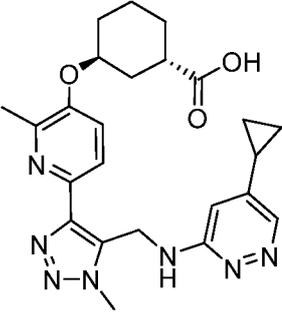
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 204 |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-(2-метилбутил)-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,54 - 8,31 (m, 2H), 7,81 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 3H), 2,31 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 4H), 1,65 - 1,42 (m, 4H), 1,34 - 1,00 (m, 3H), 0,85 - 0,66 (m, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 106 нМ.</p> | Пример 187 |
| 205 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Изопентил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,51 - 8,32 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,46 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 5H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,36 (m, 7H), 0,87 - 0,77 (m, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 40 нМ.</p>  | Пример 187 |

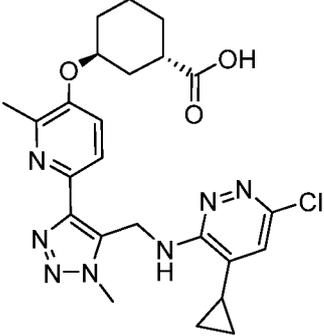
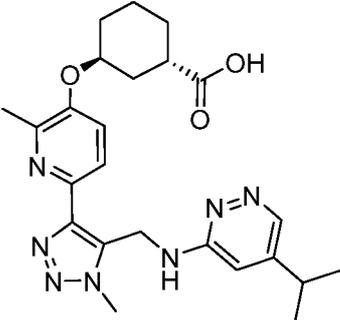
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 206 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(3,3-<br/>Диметилбутил)-1,3,5-триацин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 509,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/>DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,59 - 8,34 (m,<br/>1H), 8,27 - 8,12 (m, 1H),<br/>7,86 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/>7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/>5,04 (br s, 2H), 4,76 (br s,<br/>1H), 4,12 (br s, 3H), 2,70 -<br/>2,62 (m, 1H), 2,49 - 2,39<br/>(m, 5H), 2,07 - 1,98 (m,<br/>1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H),<br/>1,71 - 1,47 (m, 6H), 0,88 (s,<br/>9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 120 нМ.</p>              | Пример<br>187 |
| 207 |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-<br/>(1-метилциклопропил)-1,3,5-триацин-2-<br/>ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-<br/>ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-<br/>карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 479,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, 60°C,<br/>CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,43 - 8,32 (m,<br/>1H), 7,91 (br d, <math>J = 7,7</math> Гц,<br/>1H), 7,56 (br d, <math>J = 5,8</math> Гц,<br/>1H), 5,17 - 5,01 (m, 2H),<br/>4,84 (br s, 1H), 4,21 (s, 3H),<br/>2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,60 (br<br/>s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H),<br/>2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,87 -<br/>1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 3H),<br/>1,35 (br s, 2H), 0,91 (br s,<br/>2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 53 нМ.</p> | Пример<br>187 |

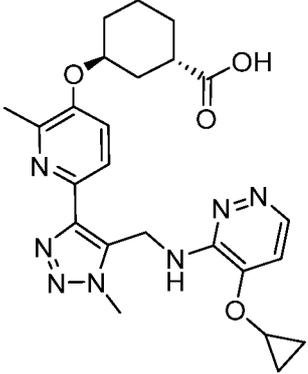
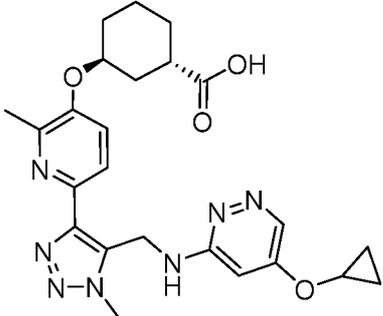
|     |   |  |  |
|-----|---|--|--|
| 208 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Этоксипиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 469,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,43 - 8,16 (m, 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,33 - 4,03 (m, 5H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,42 (br s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,29 - 1,11 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 89 нМ.</p>   | Пример 201 (EtOH используется вместо MeOH) |
| 209 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-Бутил-6-метилпиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (br s, 1H), 7,84 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (br d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 5,14 - 5,02 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 5H), 2,26 (br s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,90 - 0,82 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 62 нМ.</p> | Пример 188                                 |

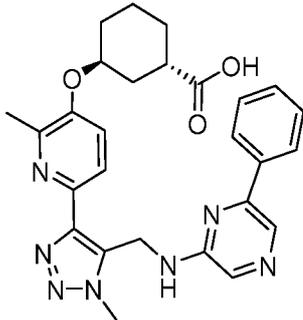
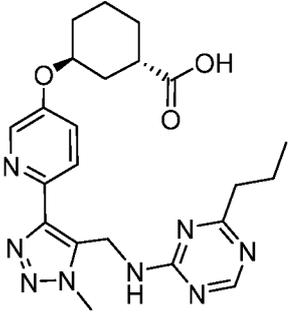
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 210 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,46 - 8,23 (m, 2H), 7,86 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (br d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 5,06 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,10 (br s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,43 (br s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H), 0,75 - 0,62 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 102 нМ.</p> | Пример 187 |
| 211 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутоксид-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,41 - 8,11 (m, 2H), 7,86 (br d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 7,48 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,09 - 4,93 (m, 3H), 4,75 (br s, 1H), 4,08 (br s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (br s, 3H), 2,36 - 2,19 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,67 - 1,43 (m, 5H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 103 нМ.</p>                     | Пример 187 |

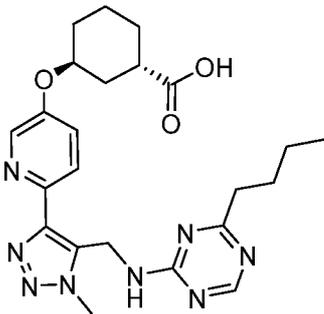
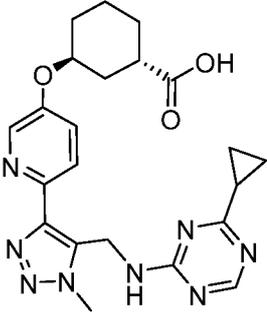
|            |  |  |                       |
|------------|--|--|-----------------------|
| <p>212</p> |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-пропилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)<br/>циклогексан-1-карбоновая кислота,<br/>бис-ТФА соль</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 466,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,42 (d, <math>J = 1,7</math> Гц, 1H), 7,97 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,73 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 5H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 6H), 1,04 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 93 нМ.</p> | <p>Пример<br/>189</p> |
| <p>213</p> |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(2-((4-пропил-1,3,5-триадин-2-ил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)<br/>циклогексан-1-карбоновая кислота,<br/>бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, 100°C, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,36 (s, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,42 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 5H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 3H), 1,77 - 1,56 (m, 6H), 0,92 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1264 нМ.</p>                   |                       |

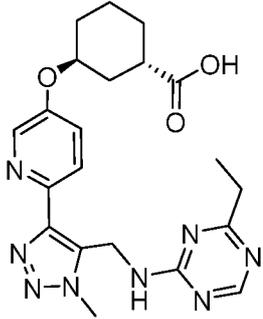
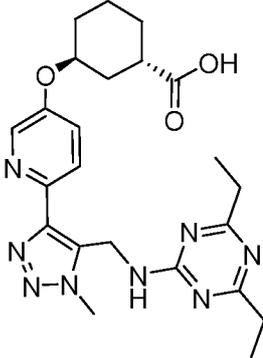
|            |  |   |                       |
|------------|--|---|-----------------------|
| <p>214</p> |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-фенилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,90 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,99 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,86 (br d, <math>J = 7,2</math> Гц, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,65 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 297 нМ.</p>                | <p>Пример<br/>192</p> |
| <p>215</p> |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклопропилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 464,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,28 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,97 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,72 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,13 (d, <math>J = 1,4</math> Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,20 - 1,92 (m, 5H), 1,87 - 1,65 (m, 4H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 278 нМ.</p> | <p>Пример<br/>189</p> |

|     |  |   |   |
|-----|--|---|---|
| 216 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-Хлор-4-циклопропилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 498,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,12 - 8,07 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 4H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 379 нМ.</p>  | Побочный продукт от синтеза Примера 215 |
| 217 |  <p>(1S,3S)-3-(((5-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 466,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,50 (d, <math>J = 1,7</math> Гц, 1H), 7,97 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,73 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,04 (dt, <math>J = 13,8, 6,9</math> Гц, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,15 (br d, <math>J = 13,5</math> Гц, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 4H), 1,32 (d, <math>J = 6,9</math> Гц, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 97 нМ.</p> | Пример 189                              |

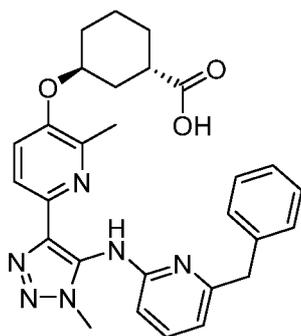
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 218 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,71 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,95 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,87 - 1,65 (m, 4H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 213 нМ.</p>   | Пример 191 |
| 219 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-циклопропокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8,19 (d, <math>J = 2,5</math> Гц, 1H), 7,97 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,72 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,09 (d, <math>J = 2,5</math> Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,94 - 4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,85 - 1,64 (m, 4H), 1,01 - 0,88 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 138 нМ.</p> | Пример 190 |

|     |  |   |            |
|-----|--|---|------------|
| 220 |  <p>(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((6-фенилпиразин-2-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 3H), 7,53 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,46 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 30 нМ.</p>  | Пример 192 |
| 221 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4-пропил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 453,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,06 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,28 (d, <math>J = 1,8</math> Гц, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,95 (d, <math>J = 0,7</math> Гц, 2H), 2,90 - 2,69 (m, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 4H), 1,84 - 1,78 (m, 4H), 1,14 - 0,95 (m, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 63 нМ.</p> | Пример 187 |

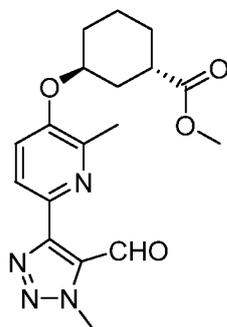
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 222 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-бутил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 9,26 - 8,82 (m, 1H), 8,73 - 8,50 (m, 1H), 8,28 - 8,14 (m, 1H), 7,77 - 7,46 (m, 1H), 5,09 (br d, <math>J = 2,4</math> Гц, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,55 - 2,36 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,01 - 1,64 (m, 8H), 1,54 - 1,31 (m, 3H), 1,07 - 0,90 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 68 нМ.</p> | Пример<br>187 |
| 223 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-циклопропил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 451,2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,85 - 8,55 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (br d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 1H), 5,20 - 4,92 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,11 (br d, <math>J = 5,7</math> Гц, 4H), 2,00 - 1,65 (m, 6H), 1,48 - 1,30 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 211 нМ.</p>                     | Пример<br>187 |

|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 224 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 451,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,96 - 8,61 (m, 1H), 8,53 - 8,41 (m, 1H), 8,23 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,86 (к, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,63 (m, 6H), 1,44 - 1,30 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 813 нМ.</p>   | Пример 187 |
| 225 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4,6-диэтил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,48 (d, <math>J = 2,9</math> Гц, 1H), 8,23 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,54 (dd, <math>J = 8,8, 2,9</math> Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,88 - 4,63 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 2,97 (к, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H), 2,86 (к, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,09 (br d, <math>J = 4,6</math> Гц, 2H), 1,82 (br d, <math>J = 5,3</math> Гц, 6H), 1,40 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H), 1,31 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 789 нМ.</p> | Пример 187 |

Пример 226. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-бензилпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

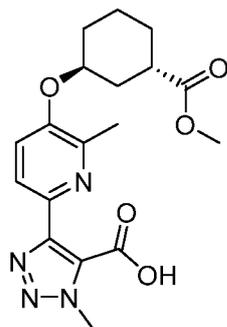


226А. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-формил-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



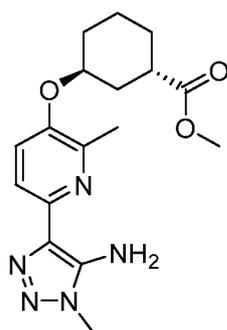
К перемешиваемому раствору спирта интермедиата 38 (3,28 г, 9,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45,5 мл) добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (3,82 г, 45,5 ммоль) и периодинан Десс-Мартина (4,63 г, 10,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Белое твердое вещество отфильтровывали через Celite®, который промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали насыщен. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , водой и насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (120 г  $\text{SiO}_2$ ; 60% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачного бесцветного масла (3,10 г, 95%). ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,96 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 4H).

226В. 4-(5-(((1S,3S)-3-(метоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



К смеси 226А (260 мг, 0,725 ммоль),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (435 мг, 3,63 ммоль), 2-метил-2-бутена (0,617 мл раствора в THF; 5,80 ммоль), воды (0,2 мл) и трет-БуОН (2 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{NaClO}_2$  (131 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливали в насыщенный солевой раствор и экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке неочищенное соединение. Данную неочищенную кислоту использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 - 8,19 (m, 1H), 7,67 - 7,40 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 3H), 3,78 - 3,63 (m, 3H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 1,99 - 1,83 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 5H).

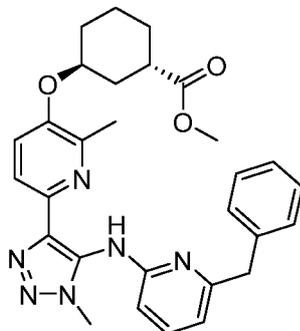
226С. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-амино-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор 226В (80 мг, 0,180 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,63 мл) и TFA (163 мкл) перемешивали при 23 °С в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 30 минут и 100% EtOAc в течение 20 минут) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,15 ммоль, выход 81%), ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,38

- 5,25 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 3H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,48 (m, 5H).

226D. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-((6-бензилпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



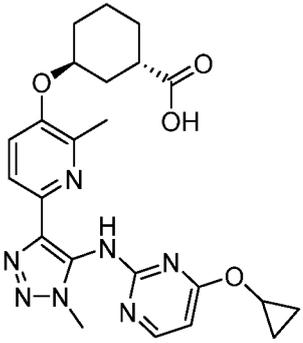
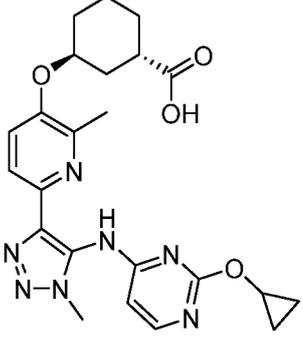
Раствор 226C (10 мг, 0,029 ммоль), 2-бензил-6-хлорпиридина (6 мг, 0,03 ммоль), BINAP (4 мг, 5,8 мкмоль),  $(dba)_2Pd(0)$  (2 мг, 2,9 мкмоль) и  $Cs_2CO_3$  (14 мг, 0,043 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали при 110 °С в течение ночи (ЖХМС показала желаемый m/z), затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г  $SiO_2$ ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 30 минут и 100% EtOAc в течение 20 минут) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 45%). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 513,3$ .

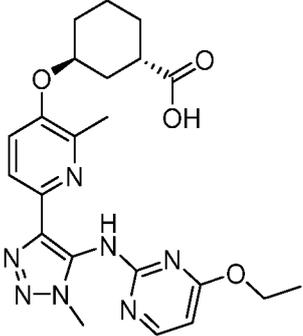
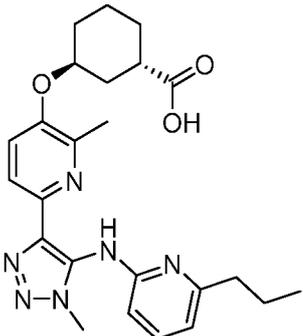
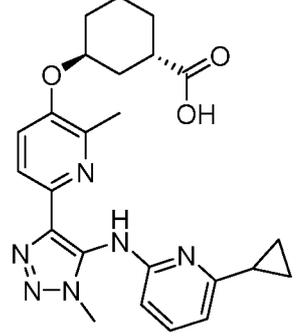
#### Пример 226

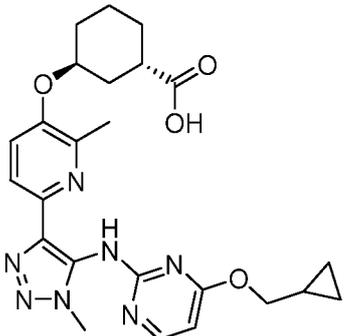
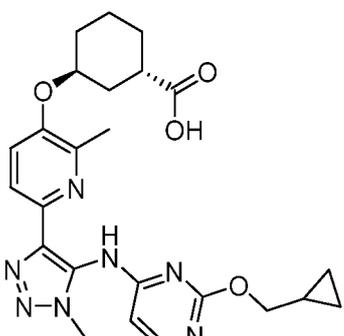
К перемешиваемому раствору 226D (10 мг, 0,020 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,10 мл) и воде (0,15 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (0,029 мл, 0,059 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь подкисляли до pH ~ 2-3 путем добавления по каплям 1М водн. HCl, затем концентрировали в вакууме. Остаточный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ ((Sunfire C18 (150 × 19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM  $NH_4OAc$  в воде (pH: 4,5); подвижная фаза В: MeCN, скорость потока: 15 мл/мин; время (мин) /% В: 0/20, 25/60; время удерживания: 15,19 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (соль TFA; 0,7 мг, 1,1 мкмоль, выход 5,6%). ЖХМС,  $[M+H]^+ = 499,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 5H), 6,91 - 6,80 (m, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 3H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,20. 2,11 (m, 4H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 3H), 1,75 - 1,49 (m, 5H). hLPA1 IC50 = 19 nM

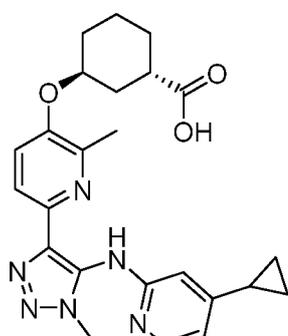
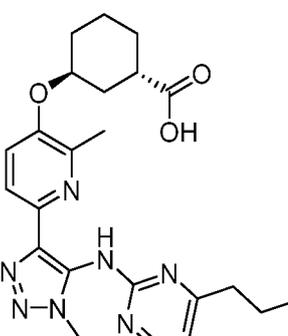
Примеры, перечисленные в таблице 3 (ниже), были получены в соответствии с тем же способом, который описан для получения примера 226.

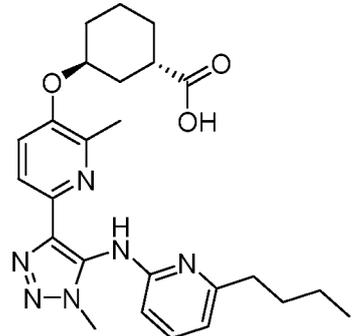
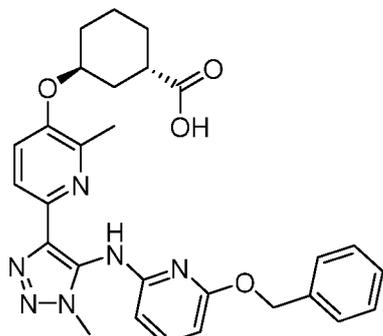
Таблица 3

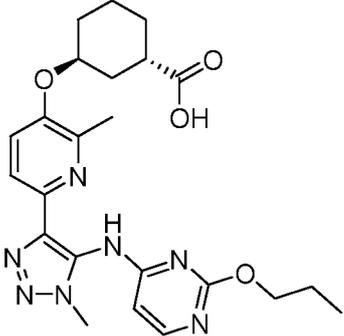
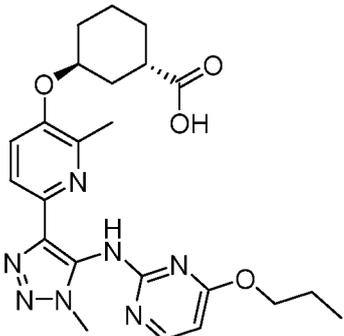
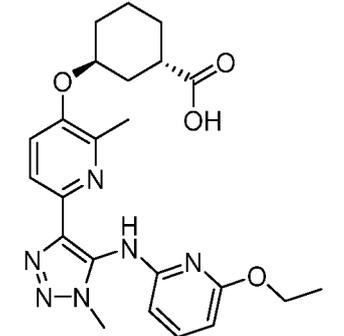
| № примера | Структура и название   | Аналитические и биологические данные   | Способ     |
|-----------|--|--|------------|
| 227       |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-циклопропокси)пиримидин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 466,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 1H), 6,58 - 6,39 (m, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 3H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 3H), 1,80 - 1,51 (m, 5H), 0,76 - 0,59 (m, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 215 нМ.</p>  | Пример 226 |
| 228       |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((2-циклопропокси)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 466,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,24 - 8,09 (m, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,68 (br d, <math>J = 12,1</math> Гц, 1H), 6,79 - 6,60 (m, 1H), 4,93 - 4,76 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,56 - 2,49 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,83 - 1,53 (m, 5H), 0,72 - 0,61 (m, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 215 нМ.</p> | Пример 226 |

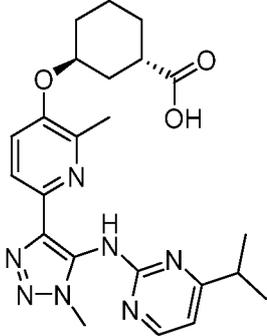
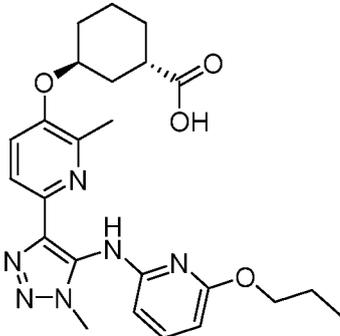
|     |  |   |            |
|-----|--|---|------------|
| 229 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-этоксипиримидин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,29 - 8,14 (m, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 1H), 6,57 - 6,44 (m, 1H), 5,13 - 4,83 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 3H), 2,87 - 2,71 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 4H), 1,28 - 1,16 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 165 нМ.</p> | Пример 226 |
| 230 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((6-пропилпиридин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 451,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,06 - 6,90 (m, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 1H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 3H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,79 - 1,52 (m, 5H), 1,10 - 0,86 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 11 нМ.</p>  | Пример 226 |
| 231 |   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 449,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,03 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 3H), 2,86 - 2,72 (m,</p>  | Пример 226 |

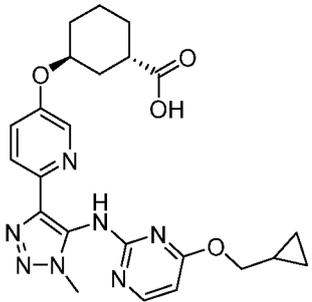
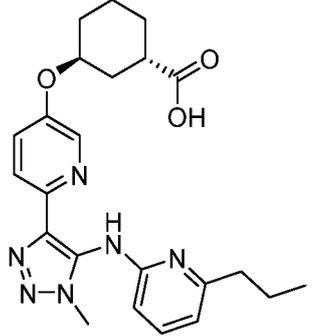
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-((6-циклопропил-<br>пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-<br>1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-<br>3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br>кислота  | 1H), 2,60 – 2,55 (m, 3H),<br>2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,12 –<br>2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m,<br>3H), 1,77 – 1,55 (m, 4H),<br>1,30 – 1,17 (m, 2H), 1,05 –<br>0,92 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 21 нМ.  |               |
| 232 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропил<br/>метокси)пиримидин-2-ил)амино)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 480,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> CN)<br>δ 8,23 - 8,10 (m, 1H), 7,94 -<br>7,83 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m,<br>1H), 6,56 - 6,41 (m, 1H),<br>4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,10 -<br>3,97 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m,<br>3H), 2,85 - 2,72 (m, 1H),<br>2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,50 -<br>2,38 (m, 3H), 2,13 - 2,04 (m,<br>1H), 1,88 - 1,81 (m, 3H),<br>1,76 - 1,49 (m, 4H), 1,08 -<br>0,96 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m,<br>2H), 0,24 - 0,09 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 64 нМ. | Пример<br>226 |
| 233 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((2-(циклопропил-<br/>метокси)пиримидин-4-ил)амино)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 480,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> CN)<br>δ 8,22 - 8,08 (m, 1H), 8,00 -<br>7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m,<br>1H), 6,82 - 6,72 (m, 1H),<br>4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,88 -<br>3,78 (m, 4H), 2,84 - 2,73 (m,<br>1H), 2,68 – 2,50 (m, 3H),<br>2,17 – 2,03 (m, 2H), 1,92 –<br>1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,51 (m,<br>4H), 1,14 – 0,96 (m, 1H),   | Пример<br>226 |

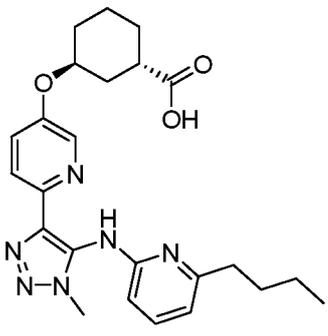
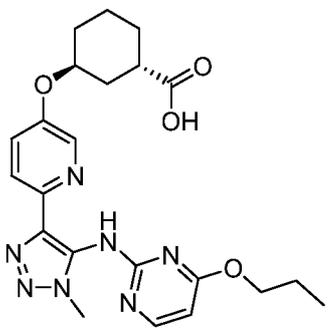
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
|     | ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 0,61 – 0,46 (m, 2H), 0,31 – 0,17 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 392 нМ.  |            |
| 234 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-циклопропилпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 449,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN)<br>δ 8,09 – 7,87 (m, 2H), 7,64 – 7,50 (m, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 1H), 6,58 – 6,43 (m, 1H), 4,91 – 4,76 (m, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 3H), 2,83 – 2,67 (m, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,47 (m, 8H), 1,21 (s, 2H), 0,85 – 0,71 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 88 нМ.        | Пример 226 |
| 235 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропилпиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 452,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 8,30 - 8,19 (m, 1H), 7,94 - 7,76 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,67 - 6,56 (m, 1H), 4,67 - 4,52 (m, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 0,94 – 0,85 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 23 нМ. | Пример 226 |

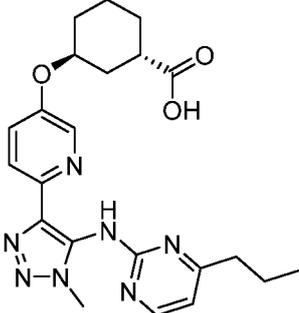
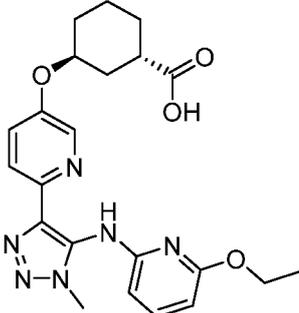
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 236 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((6-бутилпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 465,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 7,94 - 7,79 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 1H), 6,48 - 6,30 (m, 1H), 4,73 - 4,51 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 3H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,45 (m, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,49 (m, 7H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 10 нМ.</p> | Пример 226 |
| 237 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((6-бензилокси)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 515,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,18 - 7,03 (m, 2H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 6,36 - 6,23 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 2H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 3H), 2,83 (br d, <math>J = 3,1</math> Гц, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 4H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,91 - 1,52 (m, 7H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 55 нМ.</p>                      | Пример 226 |

|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 238 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((2-пропоксипиримидин-4-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,27 - 8,09 (m, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 5H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,46 (m, 10H), 0,84 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 53 нМ.</p>                        | Пример 226 |
| 239 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропоксипиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3CN</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,17 - 8,06 (m, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 3H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,55 (m, 8H), 0,93 - 0,80 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 50 нМ.</p> | Пример 226 |
| 240 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((2-пропоксипиримидин-4-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 453,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,26 - 8,06 (m, 1H), 7,90 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 1H), 6,51 (d, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 6,20 (d, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 4,87 - 4,75 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 5H), 2,94 - 2,87 (m, 1H),</p>   | Пример 226 |

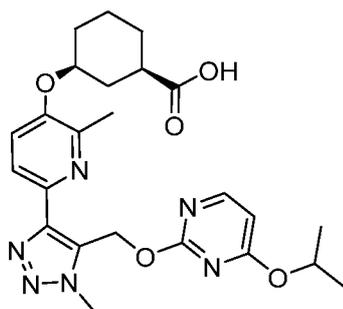
|     |   |   |               |
|-----|---|---|---------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-((6-этоксипиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 2,76 (br d, $J = 5,9$ Гц, 6H),<br>1,94 - 1,70 (m, 6H), 1,38 -<br>1,23 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 57 нМ.   |               |
| 241 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 452,2$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>$\delta$ 8,43 - 8,28 (m, 1H), 8,14 -<br>7,97 (m, 1H), 7,81 - 7,67 (m,<br>1H), 6,97 - 6,82 (m, 1H),<br>4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,13 -<br>3,98 (m, 3H), 2,98 - 2,82 (m,<br>2H), 2,70 - 2,61 (m, 3H),<br>2,08 - 1,66 (m, 8H), 1,30 -<br>1,16 (m, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 66 нМ.   | Пример<br>226 |
| 242 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((6-пропоксипиридин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | ЖХМС, $[M+H]^+ = 467,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN)<br>$\delta$ 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,67 -<br>7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m,<br>1H), 6,66 - 6,35 (m, 1H),<br>6,30 - 6,15 (m, 1H), 4,89 -<br>4,75 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m,<br>3H), 3,95 - 3,90 (m, 2H),<br>2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,60 -<br>2,53 (m, 4H), 2,12 - 2,04 (m,<br>1H), 1,93 - 1,56 (m, 9H),<br>0,90 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 11 нМ. | Пример<br>226 |

|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 243 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропилметокси)пиримидин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 466,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,57 (d, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H),<br/> 8,23 (d, <math>J = 9,0</math> Гц, 1H), 8,09 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 7,76 (dd, <math>J = 8,9, 2,8</math> Гц, 1H), 6,46 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 1H), 1,93 (ddd, <math>J = 13,6, 6,9, 4,3</math> Гц, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,25 - 0,16 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 122 нМ.</p> | Пример<br>226 |
| 244 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((6-пропилпиридин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 437,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,34 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H),<br/> 8,10 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,74 (dd, <math>J = 8,7, 7,6</math> Гц, 1H), 7,57 (dd, <math>J = 8,9, 2,8</math> Гц, 1H), 6,85 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 6,47 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,99 - 2,86 (m, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 7H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,07 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 43 нМ.</p>  | Пример<br>226 |

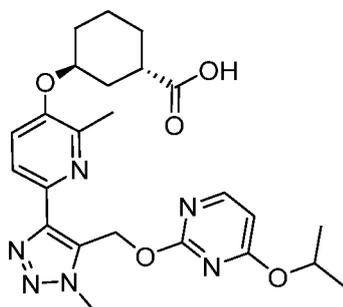
|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
| 245 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((6-бутилпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 451,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,41 - 8,32 (m, 1H), 8,10 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 7,75 (dd, <math>J = 8,6, 7,7</math> Гц, 1H), 7,59 (dd, <math>J = 8,7, 2,5</math> Гц, 1H), 6,85 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 1H), 6,48 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 4,72 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,98 - 2,85 (m, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 7H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,47 (dq, <math>J = 14,9, 7,4</math> Гц, 2H), 1,01 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p>          | Пример 226 |
| 246 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-((4-пропоксипиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,57 (d, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 8,23 (d, <math>J = 9,0</math> Гц, 1H), 8,08 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 7,74 (dd, <math>J = 8,9, 2,8</math> Гц, 1H), 6,44 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 4,88 - 4,65 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (t, <math>J = 6,6</math> Гц, 2H), 2,93 (br d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 5H), 1,68 - 1,60 (m, 3H), 0,91 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 225 нМ.</p> | Пример 226 |

|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 247 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-((4-пропилпиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 438,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,49 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H),<br/> 8,30 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 7,74<br/> (dd, <math>J = 9,0, 2,9</math> Гц, 1H),<br/> 6,96 - 6,78 (m, 2H), 4,77 -<br/> 4,68 (m, 1H), 4,08 - 4,07 (m,<br/> 2H), 4,06 (s, 3H), 2,89 (br d,<br/> <math>J = 4,6</math> Гц, 1H), 2,18 - 2,07<br/> (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 6H),<br/> 1,69 - 1,58 (m, 4H), 0,97 -<br/> 0,92 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 318 нМ.</p>  | Пример<br>226 |
| 248 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((6-этоксипиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 439,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,77 - 8,49 (m, 1H), 8,37<br/> (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 7,92 (dd,<br/> <math>J = 9,0, 2,6</math> Гц, 1H), 7,53 (t,<br/> <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 6,53 - 6,08<br/> (m, 2H), 5,45 (br s, 1H), 4,89<br/> - 4,72 (m, 1H), 4,03 (d, <math>J =</math><br/> 7,0 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H),<br/> 2,93 (quin, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H),<br/> 2,33 - 2,14 (m, 1H), 2,02 -<br/> 1,76 (m, 6H), 1,71 - 1,57 (m,<br/> 1H), 1,28 (t, <math>J = 7,0</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 111 нМ.</p> | Пример<br>226 |

Пример 249. (1R,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропоксипиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Пример 250. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропоксипиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



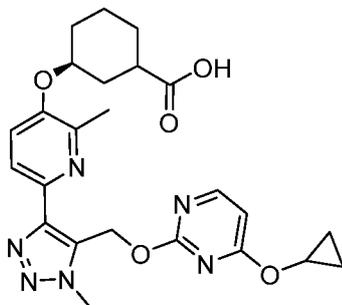
К охлажденному до 0 °С раствору интермедиата 1E (10 мг, 0,026 ммоль) и 2-хлор-4-изопропоксипиримидина (7 мг, 0,04 ммоль) в DMF (0,3 мл) добавляли NaH (2 мг 60% дисперсии) в минеральном масле (0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХМС показала образование двух продуктов. К реакционной смеси добавляли воду (0,4 мл) и MeOH (0,4 мл), которую перемешивали в течение еще 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (1 мл) и pH доводили с помощью 1 н. HCl до ~ 5, затем экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5). MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 15 до 55% В в течение 27 минут, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением.

Первый элюируемый изомер дополнительно очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge Shield RP18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водн. NH<sub>4</sub> OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub> OAc; градиент: от 21 до 46% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 46% В; поток: 20 мл/мин), чтобы получить Пример 249 (1,8 мг, 15%

выход). Его расчетная чистота по данным анализа ЖХМС составила 100%. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 483,4$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H) 6,02 (s, 2H), 5,09 (p,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,96 - 1,41 (m, 8H), 1,25 (d,  $J = 6,2$  Гц, 6H; протон  $\alpha$  до карбоновой кислоты не наблюдается из-за подавления воды). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 67 нМ.

Второй элюируемый изомер дополнительно очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: от 10 до 50% В в течение 27 минут, затем 5 мин выдерживания при 100% В, расход: 20 мл/мин.) с получением примера 250 (1,1 мг, выход 9%; 100% чистота по данным ЖХ/МС). ЖХМС  $[M+H]^+ = 483,1$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 6,50 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 - 1,43 (m, 8H), 1,18 (d,  $J = 6,2$  Гц, 6H; протон  $\alpha$  до карбоновой кислоты не наблюдается из-за подавления воды). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 41 нМ.

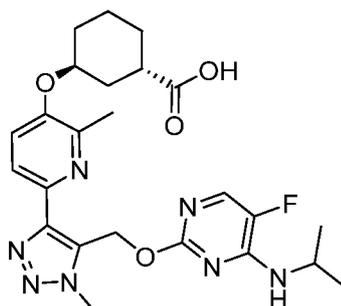
Пример 251. (3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (диастереомеры)



К раствору интермедиата 38 (10 мг, 0,028 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 2-хлор-4-циклопропоксипиримидин (5 мг, 0,03 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 мг, 0,055 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 180 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF и воде (по 0,5 мл каждый). Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (6 мг, 0,14 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 мл)/воде (1 мл) и pH доводили до ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили

(MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: от 10 до 50% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (3,7 мг, выход 28%; чистота по данным анализа ЖХМС = 100%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 481,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (смесь диастереомеров 1: 1) δ 8,39 - 8,30 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,67 - 6,59 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,14 (s, 1,5H) 4,12 (s, 1,5H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,29 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 2,07 - 1,47 (m, 8H), 0,76-0,68 (m., 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 41 нМ.

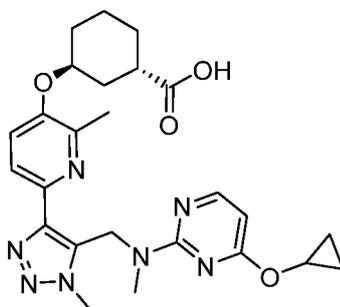
Пример 252. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(изопропиламино)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь 2-хлор-5-фтор-N-изопропилпиримидин-4-амин (7 мг, 0,037 ммоль), интермедиата 38 (20 мг, 0,055 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (0,4 мг, 0,83 мкмоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 мг, 0,89 мкмоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 мг, 0,055 ммоль) в толуоле (0,5 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub> (вакуумировали и снова наполняли N<sub>2</sub>; 3 раза). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме; добавляли THF (0,5 мл), воду (0,5 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (8 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, затем pH довели до ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент:

выдерживание в течение 0 минут при 9% В, от 9 до 49% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100 % В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С). Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 9% В, от 9 до 49% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100 % В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 мг, выход 3,7%; чистота по данным анализа ЖХМС = 96%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 500,4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,00 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,95 - 1,47 (m, 8H), 1,05 (d, J = 6,5 Гц, 6H; протон α к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления воды). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 65 нМ.

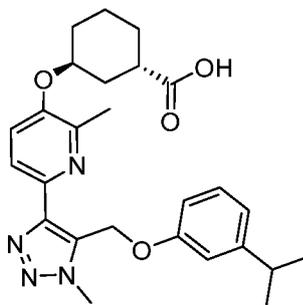
Пример 253. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропоксипиримидин-2-ил) (метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К охлажденному до 0 °С раствору примера 117 (6 мг, 0,013 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли NaH (5 мг 60%-ной дисперсии в минеральном масле, 0,125 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли MeI (8 мкл, 0,13 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (0,5 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (1,5 мг, 0,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 мл)/воде (1 мл) и доводили до pH ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл); Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: выдерживание в течение 0 минут при 15% В, от 15 до 55% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин.; температура колонки: 25 °С), получая указанное в заголовке соединение (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 4,8 мг, выход 52%; чистота по данным анализа ЖХМС = 98%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 494,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J = 5,7, 1,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,47 (m, 8H), 1,30 - 1,17 (m, 1H), 0,73 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 0,67 (s, 2H), hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 28 нМ.

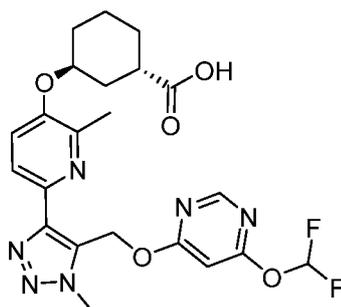
Пример 254. (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-изопропилфенокси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору интермедиата 39 (15 мг, 0,035 ммоль) и 3-изопропилфенола (10 мг, 0,07 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (0,2 мл) добавляли Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли DCM (1 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF и воде (по 0,5 мл каждый). Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (15 мг, 0,36 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 мл)/воде (1 мл) и доводили до pH ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: выдерживание в течение 0 минут при 36% В, от 36 до 81% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин.; Температура колонки: 25 °С. Сбор фракций инициировали сигналами МС) с получением указанного в заголовке соединения (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 3,5 мг, выход 17%; чистота по данным анализа ЖХМС = 99%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 465,1. <sup>1</sup>H ЯМР

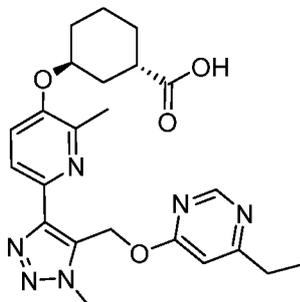
(500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,09 - 1,46 (m, 8H), 0,99 (dt, *J* = 7,1, 2,1 Гц, 6H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 5,9 нМ.

Пример 255. (1*S*,3*S*)-3-(((6-(5-(((6-(дифторметокси)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



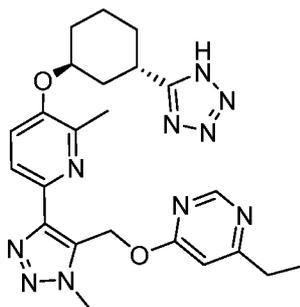
Смесь ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (0,8 мг, 1,7 мкмоль), интермедиата 38 (30 мг, 0,083 ммоль), NaOtBu (16 мг, 0,17 ммоль), 4-хлор-6-(дифторметокси)пиримидина (23 мг, 0,13 ммоль), предкатализатора Pd t-Bu-BretPhos Pd G3 (1,4 мг, 1,7 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) вакуумировали и снова наполняли N<sub>2</sub> три раза. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. ЖХМС показала образование желаемого продукта (*m/z* = 490). Затем добавляли THF и воду (по 0,5 мл каждый) и LiOH·H<sub>2</sub>O (18 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, затем доводили до pH ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge C18, частицы размером 100 мм X19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 0 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин, температура колонки: 25 °С, чтобы получить указанное в заголовке соединение (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>·2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 2,6 мг, выход 4%; чистота по данным анализа ЖХМС = 99%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 491,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,55 (t, *J* = 72,4 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,18 1,55 (m, 8H). <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ -121,32. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12,9 нМ.

Пример 256. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-этилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

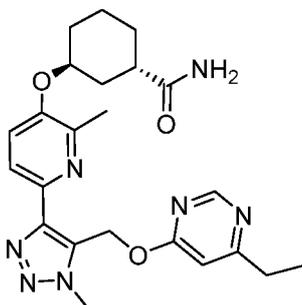


К раствору интермедиата 43 (500 мг, 1,443 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли NaH (346 мг 60%-ной дисперсии в минеральном масле, 8,66 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 4-хлор-6-этилпиримидин (309 мг, 2,165 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °С в микроволновом реакторе в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл)/воде (5 мл) и доводили до pH ~ 5 с помощью 1 н. водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (4 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в DMF и очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка Redisep: C18, 100 g Gold; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O; градиент: от 0 до 100% В в течение 16 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; скорость потока: 60 мл/мин; температура колонки: 25 °С; сбор фракций, инициируемый УФ-поглощением при 214 нм), чтобы получить указанное в заголовке соединение (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>; 468 мг, выход 71,3%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 453,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,70 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,70 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,0 - 1,51 (m, 8H), 1,24 (t, J = 7,6 Гц, 3H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.

Пример 257. 4-(((4-(5-(((1S,3S)-3-(1H-тетразол-5-ил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил) метокси)-6-этилпиримидин



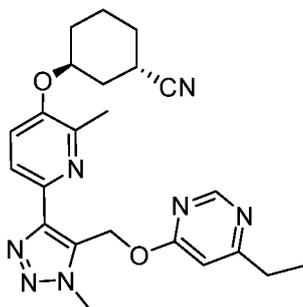
257A. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-этилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксамид



К раствору примера 256 (120 мг, 0,265 ммоль) и DMF (1 мкл, 0,013 ммоль) в DCM (2 мл) медленно добавляли  $(\text{COCl})_2$  (45 мкл, 0,530 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем концентрировали в вакууме, получая неочищенный хлорангидрид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору хлорангидрида кислоты в DCM (2,0 мл) добавляли  $i\text{PR}_2\text{EtN}$  (0,23 мл, 1,33 ммоль) и  $0,5 \text{ NH}_3$  в 1,4-диоксане (8 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 10 минут, затем непрерывный градиент от 0 до 40% MeOH в EtOAc в течение 12 минут, выдерживание при 40% MeOH/EtOAc в течение 5 минут) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (77,7 мг, выход 65%). ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,74 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,35 (s, 1H) 6,84 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,64 (q,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,93 - 1,34 (m, 8H), 1,16 (t,  $J = 7,6$  Гц, 3H). (Протон  $\alpha$  к амиду карбоновой кислоты не наблюдается из-за подавления воды).

257В. (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-этилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбонитрил

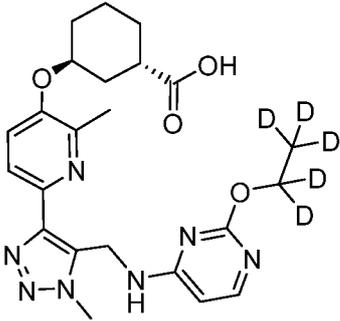
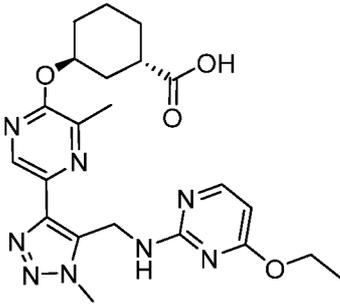


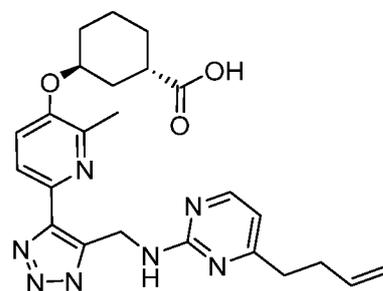
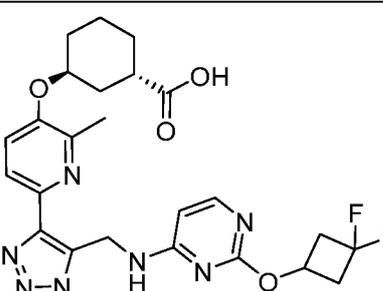
Смесь примера 257А (72 мг, 0,159 ммоль) и реагента Берджесса (114 мг, 0,478 ммоль) в DCM и THF (1 мл каждый) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 10 минут, затем выдерживание при 100% EtOAc в течение 6 минут), получая указанное в заголовке соединение (63 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 434,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,08 (br. s., 1H), 2,64 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 1,51 (m, 8H), 1,16 (t, J = 7,5 Гц, 3H).

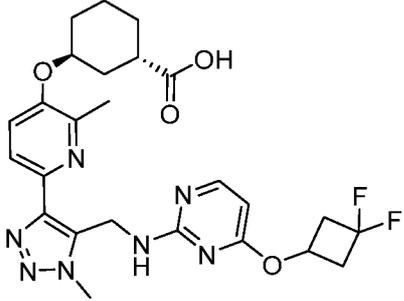
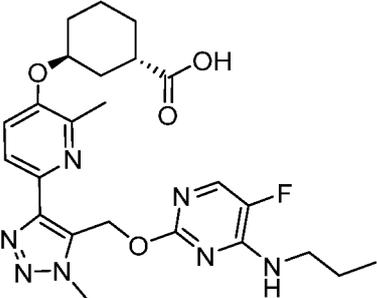
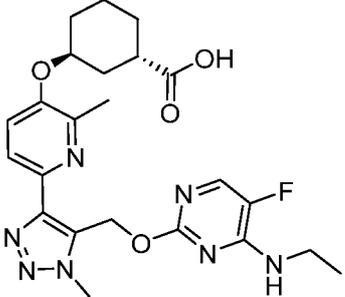
#### Пример 257

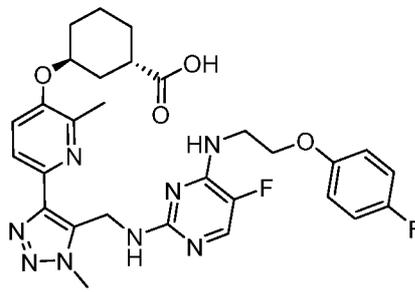
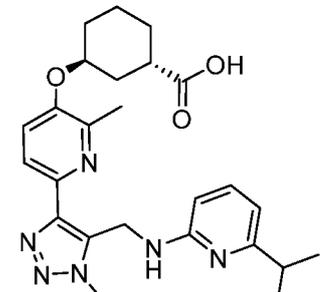
Смесь примера 257В (28 мг, 0,065 ммоль), ТЕА (0,09 мл, 0,646 ммоль) и НОАс (0,037 мл, 0,646 ммоль) в толуоле (1,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (5 мл) и гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (3 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным раствором NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 7% В, от 7 до 47% В в течение 20 минут, затем в течение 4 минут при 100 % В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С, с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 69%; чистота по данным анализа ЖХМС = 96%). ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 477,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H) 6,02 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 - 1,56 (m, 8H), 1,16 (t, J = 7,5

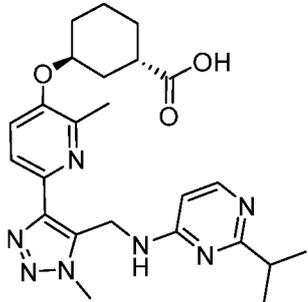
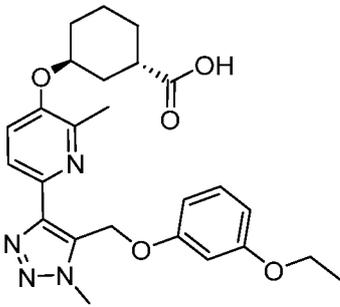
Гц, 3H); (протон  $\alpha$  к тетразолу не наблюдался из-за подавления воды). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 69 нМ.

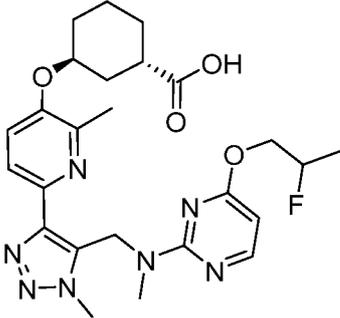
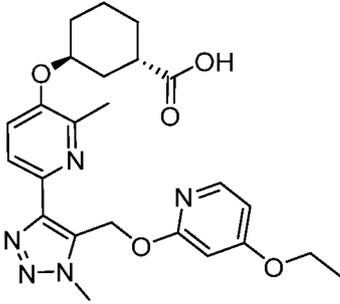
| № примера | Структура и название   | Аналитические и биологические данные  | Способ   |
|-----------|--|---|----------|
| 258       |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(этоксид<sub>5</sub>)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 473,1;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7,85 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 5,07 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,95 – 1,48 (m, 8H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1880 нМ.</p> | Пример 1 |
| 259       |  <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((4-этоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 469,1;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 6,08 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,63 (t, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 – 1,42 (m, 8H), 1,14 (s, 3H); (-OCH<sub>2</sub>- от пиримидина не наблюдается из-за подавления воды);</p>   | Пример 1 |

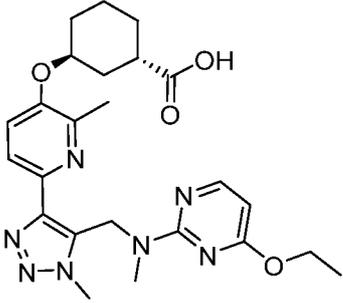
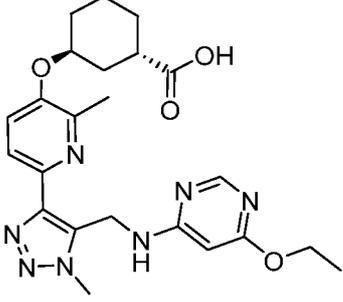
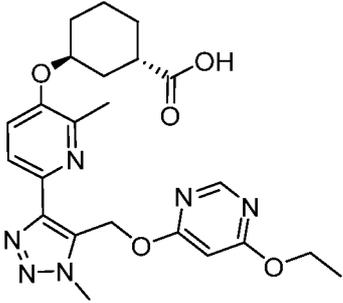
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
|     |   | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 131 нМ.  |             |
| 260 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(бут-3-ен-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>           | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 478,4;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 5,77 (dt, <i>J</i> = 16,7, 8,4 Гц, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,66 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (к, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,07 – 1,47 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 3,4 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 261 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(3,3-дифторциклобутоксипиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 530,3;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,16 – 3,03 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,06 – 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 124 нМ.</p>   | Пример<br>1 |

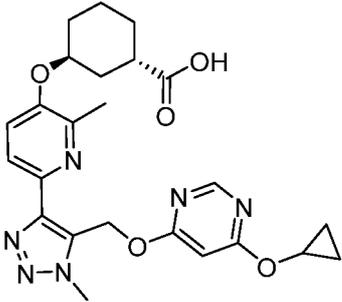
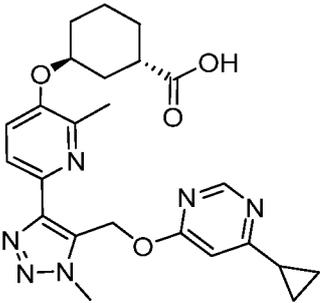
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 262 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(3,3-дифторциклобутоксипиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 530,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,12 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,25 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,02 (br s, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,01 (br s, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,07 – 1,39 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 50 нМ.</p>                                   | Пример<br>1   |
| 263 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-фтор-4-(пропиламино)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 500,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,93 (d, <math>J = 3,4</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,18 (к, <math>J = 6,6</math> Гц, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,07 – 1,40 (m, 10H), 0,81 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 96 нМ.</p> | Пример<br>252 |
| 264 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(этиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 486,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,92 (d, <math>J = 3,4</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,70 (t, <math>J = 4,7</math> Гц, 2H), 7,54 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,32 –</p>   | Пример<br>252 |

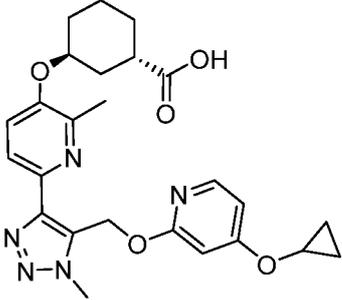
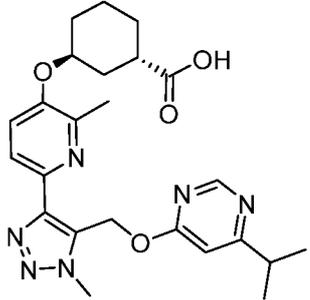
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 3,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,94 – 1,46 (m, 8H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); протон $\alpha$ к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 76 нМ.  |               |
| 265 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-фтор-4-((2-(4-фторфенокси)этил)амино)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 595,4$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,01 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 51,1$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J = 8,5$ Гц, 3H), 6,89 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Гц, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 – 1,43 (m, 8H); (-NCH <sub>2</sub> ) не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 44 нМ. | Пример<br>1   |
| 266 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-изопропилпиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                             | ЖХМС, $[M+H]^+ = 465,2$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,84 (d, $J = 8,5$ , 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ , 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,43 – 6,26 (m, 2H), 5,00 (dd, $J = 5,9, 2,9$ Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,75 – 2,60 (m, 2H), 2,46 (s, 3H),  | Пример<br>192 |

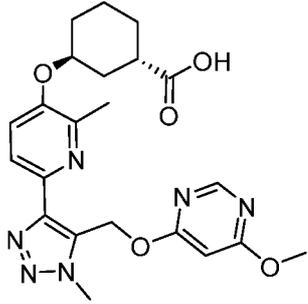
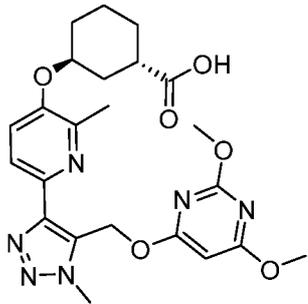
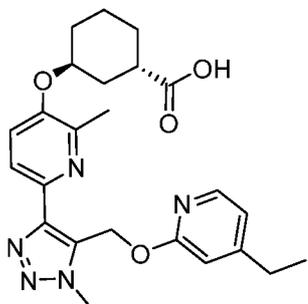
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
|     | ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 2,07 – 1,46 (m, 8H), 1,11 – 1,07 (m, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 87 нМ.  |               |
| 267 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изопропилпиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 466,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,22 – 5,08 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,78 (sep, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 2,67 – 2,58 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 – 1,45 (m, 8H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 278 нМ.                           | Пример<br>192 |
| 268 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-этоксифенокс)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                 | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 467,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,64 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,76 (к, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2,64 (br s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 51 нМ. | Пример<br>254 |

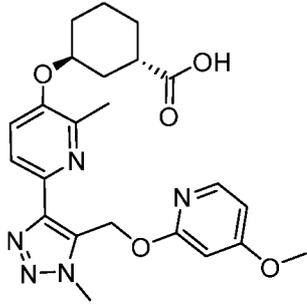
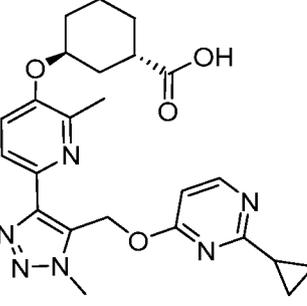
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 269 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(2-фторпропокси)пиримидин-2-ил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 514,6</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,18 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,96 (d, <math>J = 50,0</math> Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,46 – 4,24 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07 – 1,43 (m, 8H), 1,30 (dd, <math>J = 23,7, 6,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 45 нМ.</p>    | Пример 253 |
| 270 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этоксипиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,98 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,61 (dd, <math>J = 6,0, 2,2</math> Гц, 1H), 6,36 (d, <math>J = 2,2</math> Гц, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,02 (к, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,38 (m, 8H), 1,28 (t, <math>J = 7,0</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 5,3 нМ.</p> | Пример 256 |

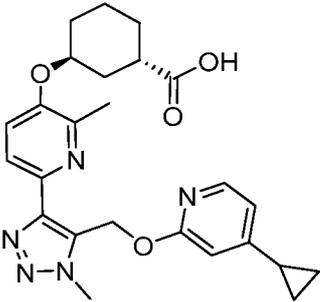
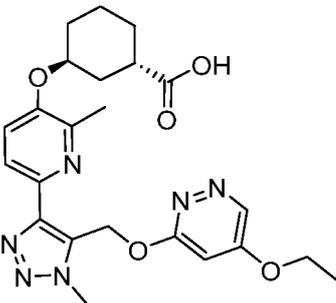
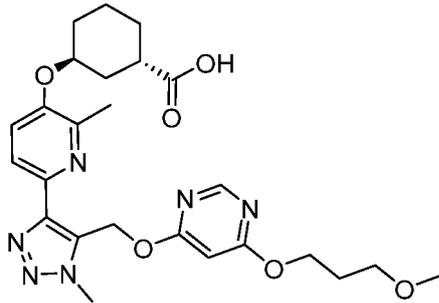
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 271 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этоксипиримидин-2-ил)(метил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 482,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,11 (dd, <math>J = 5,8, 1,2</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,12 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,28 (к, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,09 – 1,47 (m, 8H), 1,25 (t, <math>J = 7,1</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 нМ.</p> | Пример 253 |
| 272 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-этоксипиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (br s, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 – 1,43 (m, 8H), 1,20 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 163 нМ.</p>   | Пример 192 |
| 273 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этоксипиримидин-2-ил)(метил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 469,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,51 (s, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,31 (к, <math>J =</math></p>  | Пример 256 |

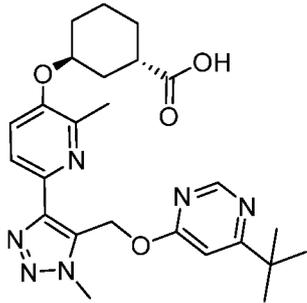
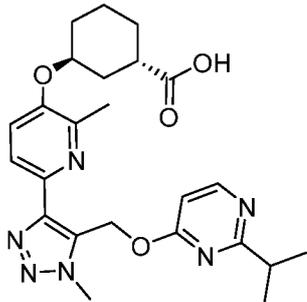
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
|     | <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-этокси-<br/>пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>  | <p>7,0 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H),<br/>2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,28<br/>(s, 3H), 2,04 – 1,44 (m,<br/>8H), 1,28 (t, <math>J = 7,1</math> Гц,<br/>3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 13 нМ.</p>  |               |
| 274 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-циклопропокси-<br/>пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,3</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,52 (s, 1H),<br/>7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/>7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/>6,42 (s, 1H), 6,03 (s, 2H),<br/>4,76 (s, 1H), 4,18 (dt, <math>J =</math><br/>6,5, 3,5 Гц, 1H), 4,13 (s,<br/>3H), 2,64 (t, <math>J = 10,3</math> Гц,<br/>1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 –<br/>1,45 (m, 8H), 0,81 – 0,75<br/>(m, 2H), 0,69 (br s, 2H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 26 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 275 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-циклопропил-<br/>пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-<br/>метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br/>метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 465,1</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,62 (s, 1H),<br/>7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/>7,46 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/>6,85 (s, 1H), 6,01 (s, 2H),<br/>4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H),<br/>2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,29<br/>(s, 3H), 2,05 – 1,44 (m,<br/>9H), 1,03 – 0,95 (m, 4H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 15 нМ.</p>  | Пример<br>256 |

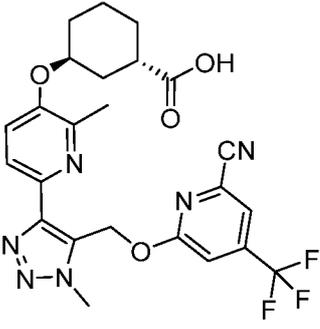
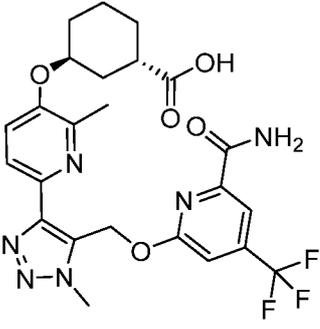
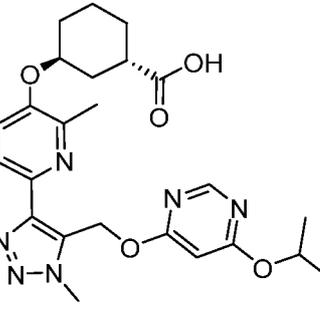
|     |   |   |               |
|-----|---|---|---------------|
| 276 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,01 (d, <math>J = 5,9</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,69 (dd, <math>J = 5,9, 2,1</math> Гц, 1H), 6,51 (d, <math>J = 2,1</math> Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,90 (dt, <math>J = 6,2, 3,5</math> Гц, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 – 1,45 (m, 8H), 0,81 – 0,72 (m, 2H), 0,66 (br s, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8,7 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 277 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-изопропил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,5</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,75 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,90 (p, <math>J = 6,9</math> Гц, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 – 1,46 (m, 8H), 1,19 (d, <math>J = 6,9</math> Гц, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 24 нМ.</p>  | Пример<br>256 |

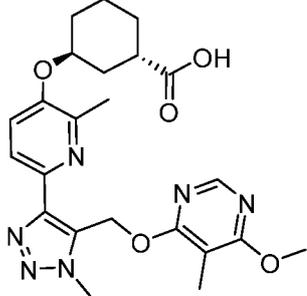
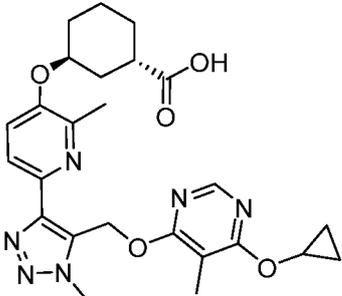
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
| 278 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-метокси-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 456,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,55 (s, 1H),<br/> 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/> 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/> 6,35 (s, 1H), 6,01 (s, 2H),<br/> 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H),<br/> 3,88 (s, 3H), 2,65 – 2,58<br/> (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07<br/> – 1,41 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16,7 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 279 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2,6-диметокси-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 485,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,83 (d, <math>J =</math><br/> 8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, <math>J =</math><br/> 8,7 Гц, 1H), 6,02 (s, 2H),<br/> 5,95 (s, 1H), 4,71 (s, 1H),<br/> 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H),<br/> 3,79 (s, 3H), 2,42 – 2,34<br/> (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,94<br/> – 1,44 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 140 нМ.</p>  | Пример<br>256 |
| 280 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этилпиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>          | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 452,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,08 (d, <math>J =</math><br/> 5,2 Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J =</math><br/> 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J =</math><br/> 8,6 Гц, 1H), 6,90 (d, <math>J =</math><br/> 5,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H),<br/> 5,95 (s, 2H), 4,76 (s, 1H),<br/> 4,12 (s, 3H), 2,68 – 2,61</p>   | Пример<br>256 |

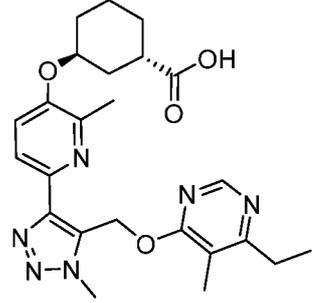
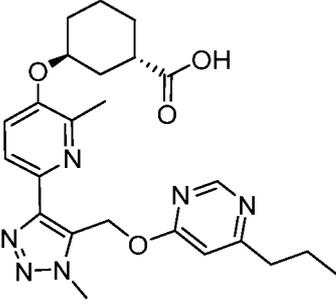
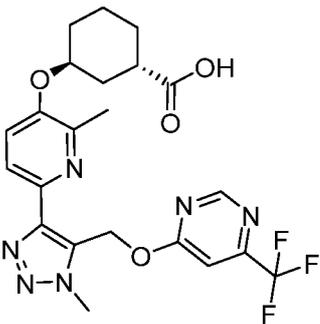
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | (m, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 – 1,46 (m, 8H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 15,3 нМ.  |               |
| 281 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-метокси-пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 453,9;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,00 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,19 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 365 нМ. | Пример<br>256 |
| 282 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-циклопропил-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 465,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,33 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,41 (m, 9H), 0,96 – 0,77 (m, 4H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 37 нМ.  | Пример<br>256 |

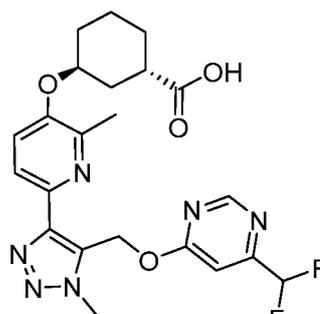
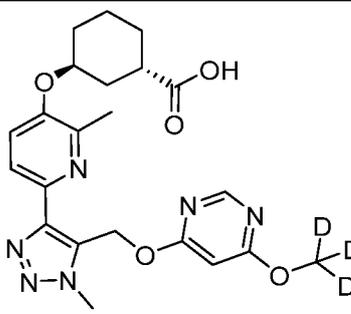
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
| 283 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 464,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 5,4</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,73 (d, <math>J = 5,4</math> Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,75 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,01 – 1,42 (m, 9H), 0,99 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 0,72 (d, <math>J = 5,7</math> Гц, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8,8 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 284 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-этоксипиридазин-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 469,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,98 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,92 – 5,79 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,22 (к, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,22 – 1,65 (m, 8H), 1,53 (t, <math>J = 7,0</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 147 нМ.</p>   | Пример<br>256 |
| 285 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропилпиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 513,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,52 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 (s, 2H),</p>  | Пример<br>256 |

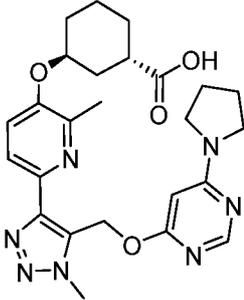
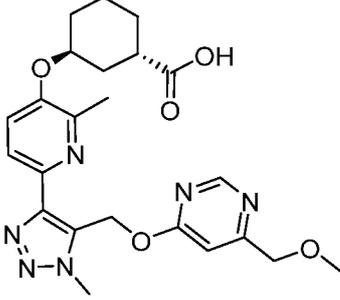
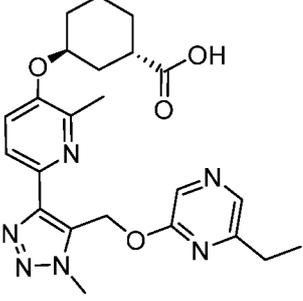
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-(3-метокси-пропокси)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 4,76 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,18 (m, 10H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 61 нМ.  |               |
| 286 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 481,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,78 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,03 – 1,43 (m, 8H), 1,22 (s, 9H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 135 нМ.   | Пример<br>256 |
| 287 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изопропилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | ЖХМС, $[M+H]^+ = 467,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (ротамеры) (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,50 – 8,41 (m, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 1H), 6,16 – 6,05 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 3H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,39 (m, 8H), 1,26 – 1,09 (m, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 41 нМ. | Пример<br>256 |

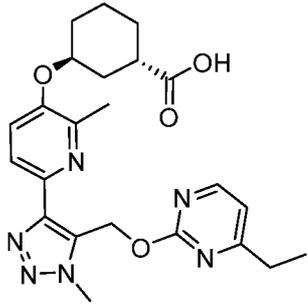
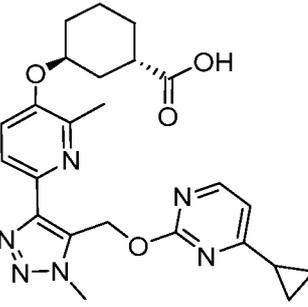
|     |  |   |            |
|-----|--|---|------------|
| 288 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 – 1,42 (m, 8H); Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 308 нМ.</p> | Пример 256 |
| 289 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-карбамоил-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 460,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,18 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 – 1,41 (m, 8H); (NH<sub>2</sub> амида не наблюдался);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1549 нМ.</p>                    | Пример 256 |
| 290 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-изопропокси-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота</p>           | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 483,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,24 (p, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H),</p>  | Пример 256 |

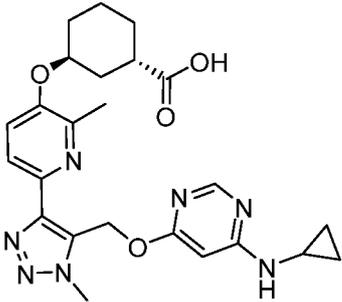
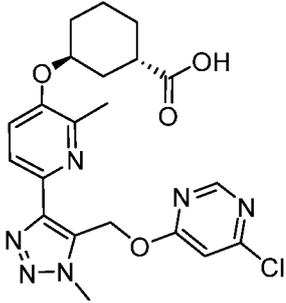
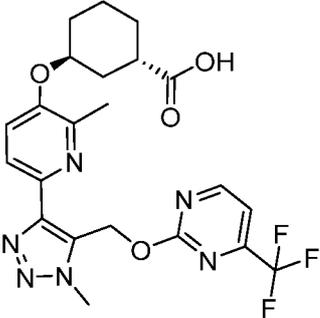
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
|     | метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05 – 1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 30 нМ.  |               |
| 291 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-метокси-5-метилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | ЖХМС, $[M+H]^+ = 469,4$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,24 – 1,64 (m, 11H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 3284 нМ.   | Пример<br>256 |
| 292 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-циклопропокси-5-метилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 494,9$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 – 1,41 (m, 11H), 0,77 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 0,67 (s, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 390 нМ. | Пример<br>256 |

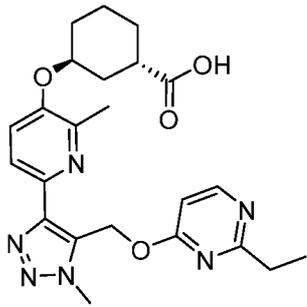
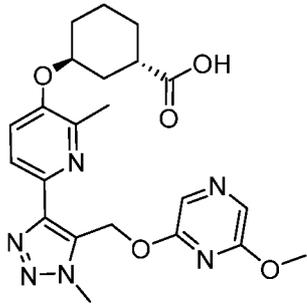
|     |   |   |               |
|-----|---|---|---------------|
| 293 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-этил-5-метилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,59 (s, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 (к, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,04 – 1,40 (m, 11H), 1,14 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 78 нМ.</p>   | Пример<br>256 |
| 294 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-пропилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,61 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 – 1,47 (m, 10H), 0,89 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 85 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 295 |    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 493,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,09 (s, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,15 (s, 3H),</p>   | Пример<br>256 |

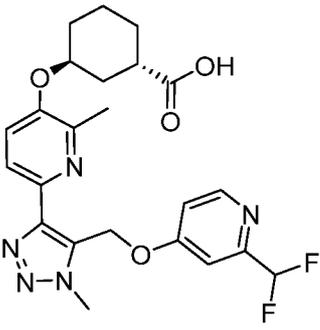
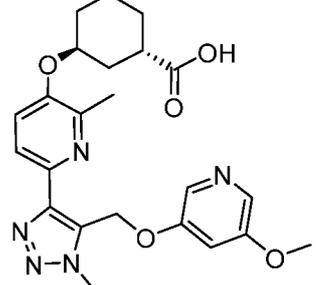
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
|     | (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 – 1,42 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 21 нМ.  |               |
| 296 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 475,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,01 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> = 54,1 Гц, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,67 (tt, <i>J</i> = 6,9, 3,2 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 4H), 2,01 (t, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 1,72 – 1,43 (m, 7H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 16 нМ. | Пример<br>256 |
| 297 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-(метокси-<i>d</i><sub>3</sub>)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 458,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,54 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,42 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 16 нМ.  | Пример<br>256 |

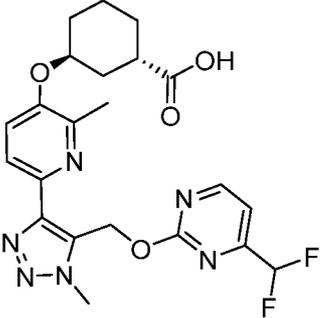
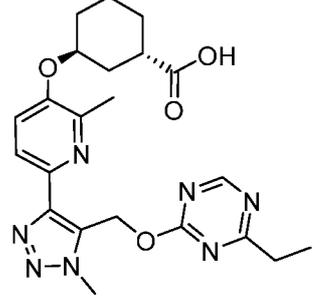
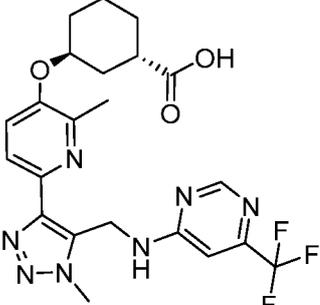
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 298 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (к, <math>J = 7,3</math> Гц, 4H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,38 (m, 8H), 1,15 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 121 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 299 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(метокси-метил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 469,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,77 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02 – 1,42 (m, 8H) (-OCH<sub>3</sub> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 67 нМ.</p>          | Пример<br>256 |
| 300 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(пиридин-3-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                 | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 453,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,12 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,64 – 2,54 (m, 3H), 2,27</p>  | Пример<br>256 |

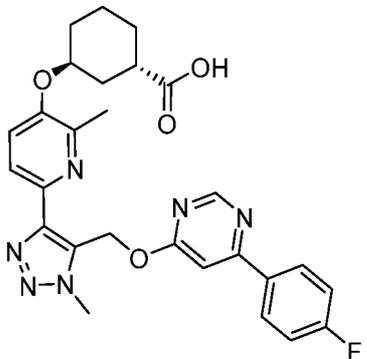
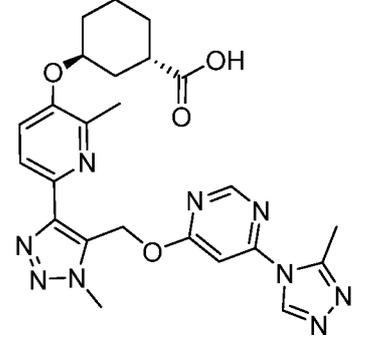
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | (1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-этилпиразин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | (s, 3H), 2,04 – 1,43 (m, 8H), 1,13 – 1,08 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 31 нМ   |               |
| 301 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этилпиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>           | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 453,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 8,41 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,03 (tt, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 2H), 2,20 – 1,57 (m, 8H), 1,24 (t, J = 7,6 Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 7,9 нМ. | Пример<br>256 |
| 302 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропил пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 465,1<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 8,29 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,06 – 4,97 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 – 1,60 (m, 9H), 1,15 (ddt, J = 7,9, 5,8, 2,7 Гц, 2H), 1,11 – 1,05 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 7,5 нМ. | Пример<br>256 |

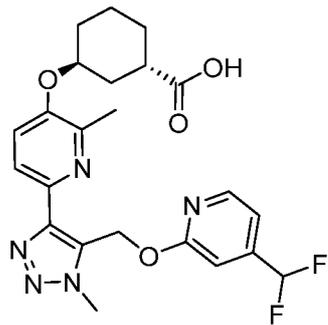
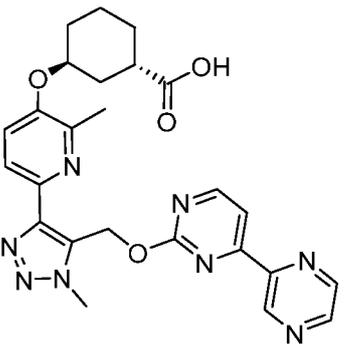
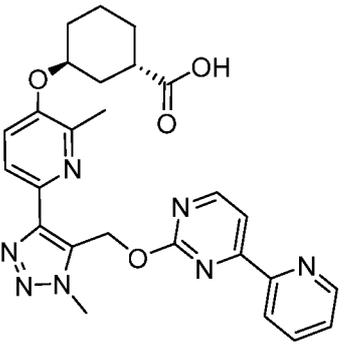
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 303 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,32 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (d, <math>J = 14,1</math> Гц, 1H), 1,89 – 1,43 (m, 7H), 0,69 – 0,62 (m, 2H), 0,41 (p, <math>J = 4,5</math> Гц, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 64 нМ.</p> | Пример 256 |
| 304 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 459,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,78 (s, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,45 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 66 нМ.</p>   | Пример 256 |
| 305 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 493,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,03 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,70 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,16 (s, 3H),</p>  | Пример 256 |

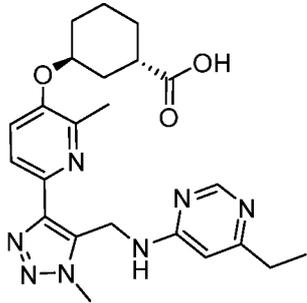
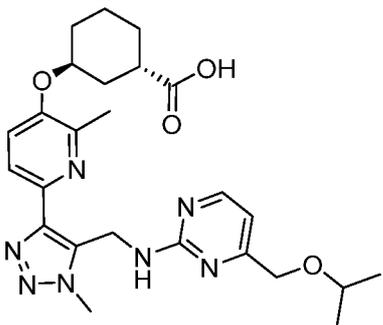
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
|     | ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 – 1,40 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 11 нМ.   |               |
| 306 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-этилпириимидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 453,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,43 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,69 (к, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,97 – 1,47 (m, 8H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 36 нМ. | Пример<br>256 |
| 307 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-метокси-пирозин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 455,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,96 – 7,79 (m, 3H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 – 1,39 (m, 8H), (Протон α к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 2986 нМ.   | Пример<br>256 |

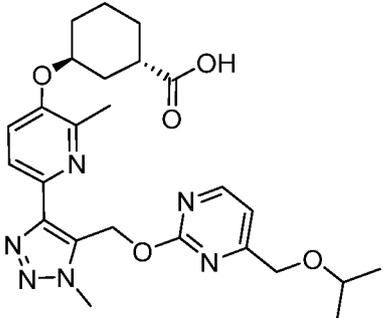
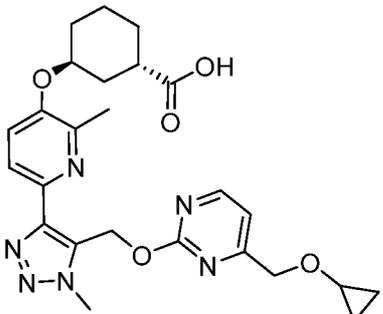
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 308 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 474,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,49 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,91 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 7,31 (dd, <math>J = 5,8, 2,2</math> Гц, 1H), 6,79 (t, <math>J = 54,9</math> Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 -2,57 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06 – 1,43 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 60 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 309 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,18 (t, <math>J = 2,5</math> Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,98 – 1,47 (m, 8H), (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 3240 нМ.</p>                        | Пример<br>256 |

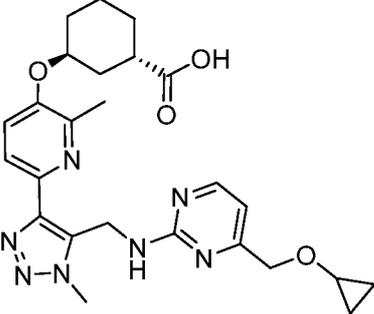
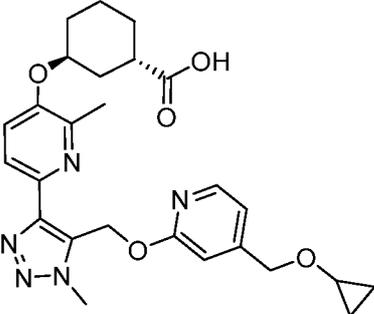
|     |   |   |               |
|-----|---|---|---------------|
| 310 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(дифтор-метил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 475,5</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3CN</math>) <math>\delta</math> 8,79 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,93 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 6,55 (t, <math>J = 54,5</math> Гц, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 – 1,53 (m, 8H), <math>^{19}F</math> ЯМР (471 МГц, <math>CD_3CN</math>) <math>\delta</math> -121,32;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 17 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 311 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этил-1,3,5-триадин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                       | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 454,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3CN</math>) <math>\delta</math> 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 7,34 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,14 – 1,52 (m, 8H), 1,32 – 1,23 (m, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ.</p>   | Пример<br>256 |
| 312 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 492,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,16 (d, <math>J = 5,4</math> Гц, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,11 (s, 3H),</p>  | Пример<br>1   |

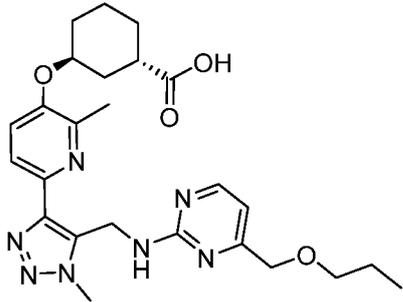
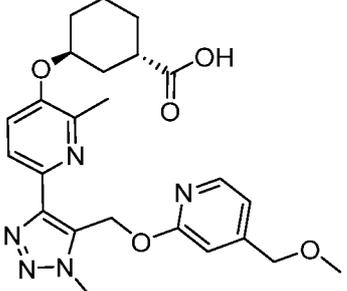
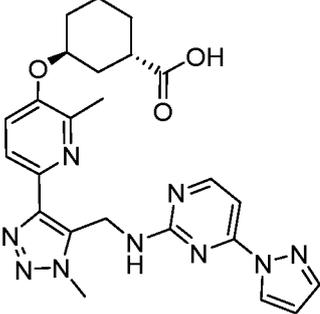
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  | 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,09 – 1,46 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 139 нМ.  |               |
| 313 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                    | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 519,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,6 Гц, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,09 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,63 – 2,56 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 – 1,40 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 41 нМ. | Пример<br>256 |
| 314 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> = 506,3;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 – 1,40 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 416 нМ.  | Пример<br>256 |

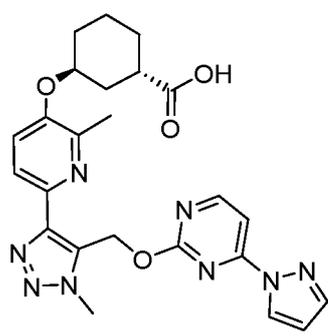
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
| 315 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(дифтор-метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 474,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,38 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,21 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (t, <math>J = 55,1</math> Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06 - 1,39 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 316 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 503,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9,37 (s, 1H), 8,84 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,00 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 - 1,41 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 263 нМ.</p>                          | Пример<br>256 |
| 317 |   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 502,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,78 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 8,73 (d, <math>J = 4,5</math> Гц, 1H), 8,20 (d, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 8,02 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 7,89 - 7,84</p>  | Пример<br>256 |

|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
|     | (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 7,5$ , 4,8 Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 - 1,39 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 72 нМ.  |             |
| 318 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-этилпиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                | ЖХМС, $[M+H]^+ = 452,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (t, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (br s, 2H), 2,07 - 1,45 (m, 8H), 1,04 (br s, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 159 нМ. | Пример<br>1 |
| 319 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(изопропоксиметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 496,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,25 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 6,66 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H),   | Пример<br>1 |

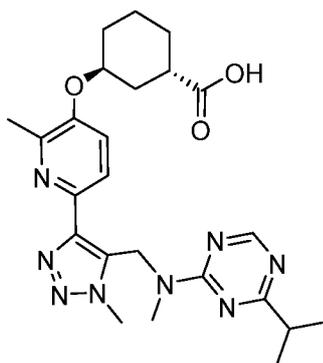
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
|     |  | 2,07 – 1,41 (m, 8H), 1,11 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 57 нМ.  |               |
| 320 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(изопропокси-метил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | ЖХМС, $[M+H]^+ = 497,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,59 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,85 – 4,66 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,38 (m, 8H), 1,14 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 90 нМ.    | Пример<br>256 |
| 321 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклопропокси-метил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 495,3$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,62 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 0,58 (br s, 2H), 0,51 – 0,45 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 37 нМ. | Пример<br>256 |

|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 322 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(циклопропоксиметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,27 (d, <math>J = 4,7</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 2H), 6,63 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 4,91 (d, <math>J = 6,0</math> Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,06 – 1,46 (m, 8H), 0,54 (d, <math>J = 3,5</math> Гц, 2H), 0,45 (к, <math>J = 6,1</math> Гц, 2H); протон циклопропилметина не наблюдается из-за подавления воды;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ.</p> | Пример<br>1   |
| 323 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(циклопропоксиметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,15 (d, <math>J = 5,4</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,97 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 – 1,40 (m, 8H), 0,53 (s, 2H), 0,45 (d, <math>J = 6,2</math> Гц, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 71 нМ.</p>  | Пример<br>256 |

|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 324 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пропоксиметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,29 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,55 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,68 (d, <math>J = 5,1</math> Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,40 (t, <math>J = 6,6</math> Гц, 2H), 2,64 (t, <math>J = 10,6</math> Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,09 – 1,44 (m, 10H), 0,89 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p> | Пример<br>1   |
| 325 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(метоксиметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,97 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,61 (t, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 – 1,39 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 25 нМ.</p>  | Пример<br>256 |
| 326 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пропоксиметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 490,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,36 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H),</p>   | Пример<br>1   |

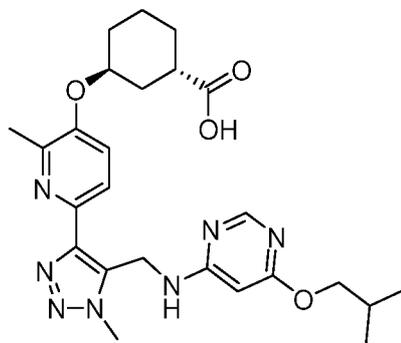
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
|     | (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота   | 7,05 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H),<br>6,42 (s, 1H), 5,08 (s, 2H),<br>4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 3H),<br>2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,42<br>(s, 3H), 2,07 – 1,41 (m,<br>8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 99 нМ.  |               |
| 327 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M+H]^+ = 491,1$ ;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц,<br>DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,71 (dd, $J =$<br>5,3, 2,7 Гц, 1H), 8,45 (s,<br>1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Гц,<br>1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Гц,<br>1H), 7,59 (dt, $J = 5,4, 1,7$<br>Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,5,$<br>2,5 Гц, 1H), 6,58 (d, $J =$<br>2,9 Гц, 1H), 6,13 (s, 2H),<br>5,70 (s, 1H), 4,16 (s, 3H),<br>2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,27<br>(s, 3H), 2,06 – 1,42 (m,<br>8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 335 нМ. | Пример<br>256 |

Пример 328. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропил-1,3,5-триазин-2-ил) (метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К охлажденному до 0 °С раствору примера 333 (28 мг, 0,06 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли NaH (7 мг 60% дисперсии в масле, 0,18 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, затем добавляли MeI (10 мкл, 0,18 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ЖХМС показала, что исходный материал был потреблен. Реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток растворяли в воде (0,4 мл)/THF (0,8 мл) и добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (13 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и растворяли в H<sub>2</sub>O (5 мл). Раствор доводили до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным раствором NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95) : 5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 15% В, от 15 до 55% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, 15% выход) в виде масла. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 481,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,54 (br. s., 2H), 3,90 - 3,71 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,46 (br. s., 3H), 2,05 - 1,03 (m, 11H), 0,82 (m, 6H). hLPA1 IC<sub>50</sub> = 211 нМ.

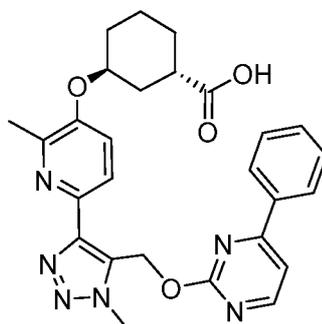
Пример 329. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-изобутоксипиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору интермедиата 42 (15 мг, 0,04 ммоль), 6-изобутоксипиримидин-4-амин (11 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли HOAc (10 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной

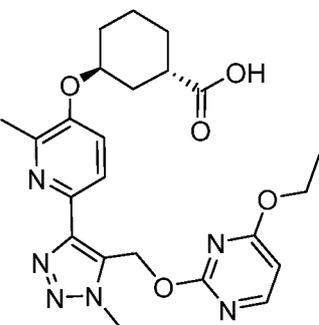
температуры и добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (5 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в  $\text{THF}$  (0,8 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,400 мл) и добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (9 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме; Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и раствор доводили до 1 н.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 5$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 200 мм X19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1%  $\text{TFA}$ ; подвижная фаза В: 95:5  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1%  $\text{TFA}$ , градиент: выдерживание в течение 0 минут при 14% В, от 14 до 54% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин, температура колонки: 25 °С, с получением указанного в заголовке соединения (6,2 мг, 20% выход) в виде масла. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,23 - 8,14 (s, 1H), 7,88 (br. s.,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,51 (br. s.,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 6,08 - 5,97 (s, 1H), 5,05 (br d,  $J = 0,9$  Гц, 2H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (s, 3H), 2,10 - 1,45 (m, 8H), 1,20 - 1,12 (m, 1H), 0,87 (br d,  $J = 5,6$  Гц, 6H).  $\text{hLPA1 IC}_{50} = 82$  нМ.

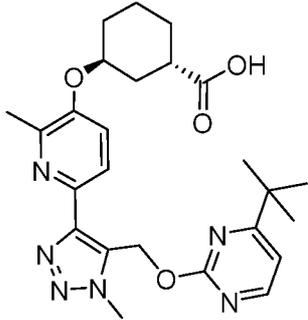
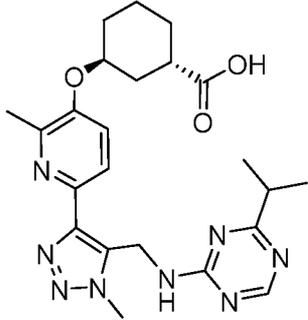
Пример 330. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((4-фенилпиримидин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

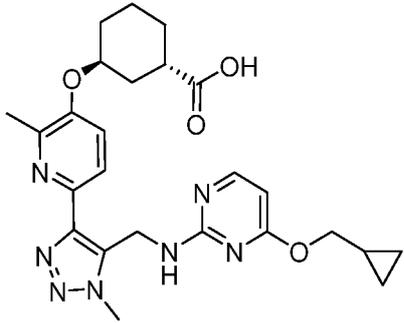
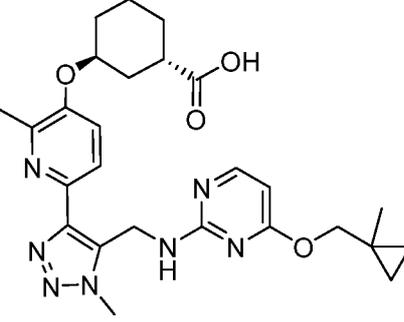


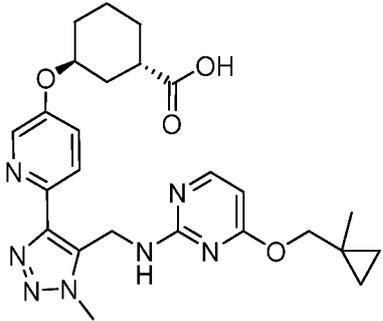
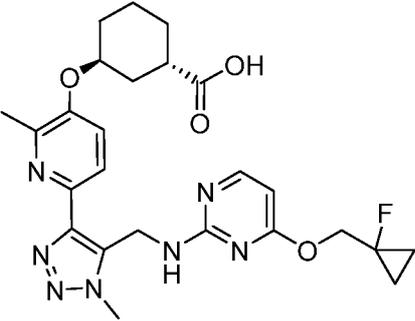
К охлажденному до 0 °С раствору интермедиата 1E (15 мг, 0,04 ммоль) в  $\text{DMF}$  (0,3 мл) добавляли  $\text{NaNH}$  (2 мг 60% дисперсии в масле, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего добавляли 2-хлор-4-фенилпиримидин (11 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа; Затем добавляли  $\text{THF}$  (0,8 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл)/ $\text{MeOH}$  (0,4 мл)

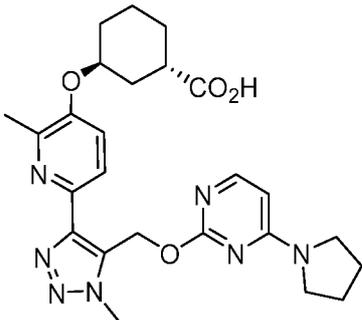
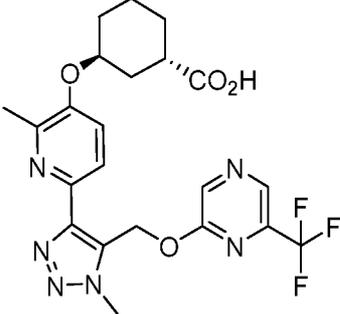
и затем LiOH·H<sub>2</sub>O (8 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме; H<sub>2</sub>O (5 мл) и смесь довели до 1 н. HCl до pH ~ 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водным NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10-мM водным NH<sub>4</sub>OAc; градиент: от 20 до 45% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 45% В; поток: 20 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (8,4 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 501,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (br. s., J = 5,0 Гц, 1H), 8,10 (br. s., J = 7,5 Гц, 2H), 7,88 (br. s., J = 8,4 Гц, 1H), 7,76 (br. s., J = 5,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H), 6,18 (s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m., 1H), 2,27 (s, 3H), 2,06 - 1,43 (m, 8H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 33 нМ.

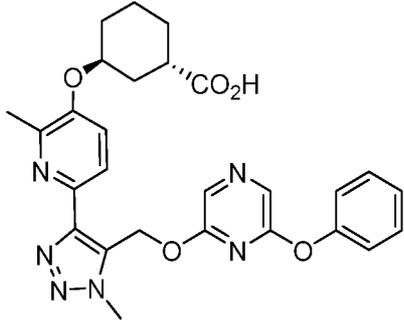
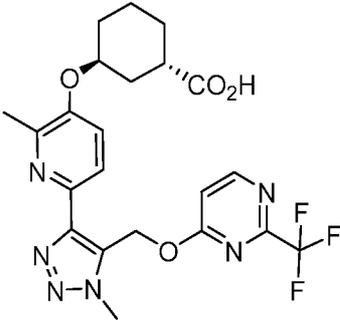
| № при мера | Структура и название   | Аналитические и биологические данные  | Способ     |
|------------|--|---|------------|
| 331        |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-этоксипиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 496,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,86 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 6,56 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 - 1,37 (m, 8H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p> | Пример 330 |

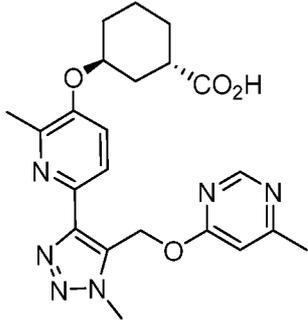
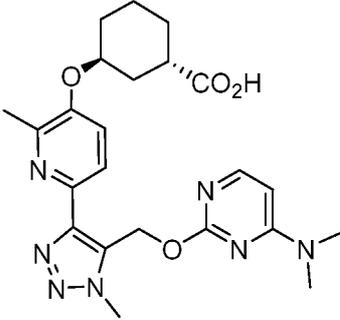
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 332 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>        | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 481,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (br d, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,86 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,17 (br d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 6,04 (br s, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 - 1,33 (m, 8H), 1,18 - 1,15 (m, 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 нМ.</p> | Пример 330 |
| 333 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-изопропил-1,3,5-триацин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,93 - 8,64 (m, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 1H), 7,45 (br d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 2H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,19 - 1,67 (m, 8H), 1,36 - 1,25 (m, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 43 нМ.</p>  | Пример 3   |

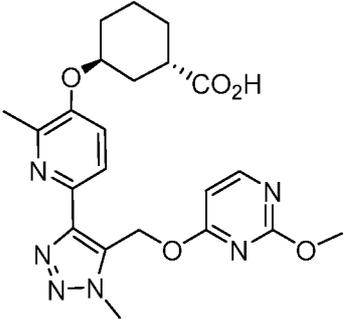
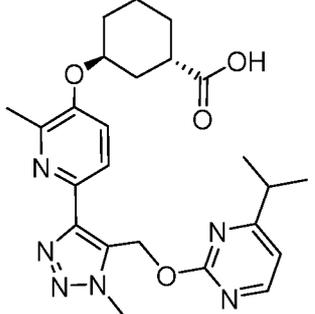
|     |  |   |             |
|-----|--|---|-------------|
| 334 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(циклопропилметокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,89 (br d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,65 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,32 (br d, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 6,06 (br d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,06 - 4,71 (m, 2H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (br s, 3H), 1,86 - 1,22 (m, 8H), 1,02 - 0,83 (m, 1H), 0,32 - 0,24 (m, 2H), 0,07 - -0,07 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 19 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 335 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-((1-метилциклопропил) метокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 508,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,08 (br d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,87 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,21 (br d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,22 - 4,89 (m, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,08 (br s, 3H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (br s, 3H), 2,08 - 1,45 (m, 8H), 1,04 (br s, 3H), 0,45 - 0,26 (m, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 18 нМ.</p>                     | Пример<br>1 |

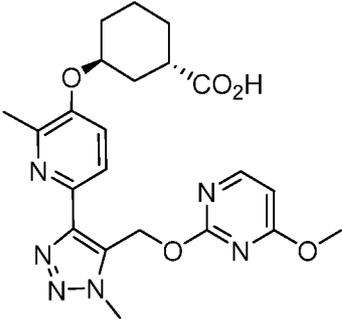
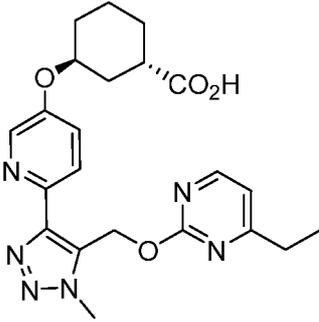
|     |  |  |             |
|-----|--|--|-------------|
| 336 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((4-((1-метилциклопропил)метокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереомеров)</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 1H), 8,02 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 6,34 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 5,27 - 4,87 (m, 2H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,09 (br s, 3H), 3,72 - 3,51 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,01 - 1,45 (m, 8H), 1,03 (br s, 3H), 0,47 - 0,29 (m, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 28 нМ.</p> | Пример<br>1 |
| 337 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-((1-фторциклопропил)метокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 512,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,48 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,44 (m, 8H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,84 - 0,74 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 112 нМ.</p>   | Пример<br>1 |

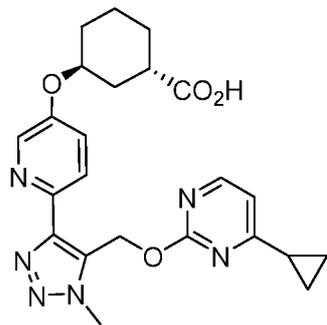
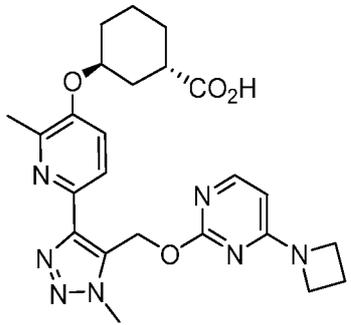
|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
| 338 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,33 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 6,11 (d, <math>J = 1,8</math> Гц, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,07 - 1,44 (m, 12H) (-N(CH<math>_2</math>)<math>_2</math> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<math>_1</math> IC<math>_{50} = 21</math> нМ.</p> | Пример 256 |
| 339 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 492,9</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 8H);<br/> hLPA<math>_1</math> IC<math>_{50} = 99</math> нМ.</p>   | Пример 256 |

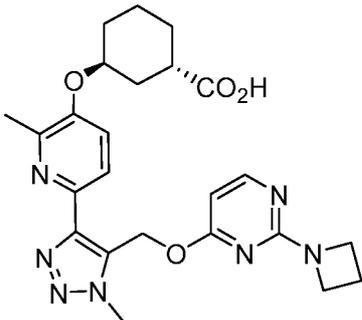
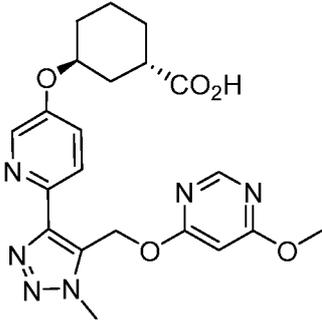
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 340 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((6-феноксипиразин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 517,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,10 (s, 1H),<br/> 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,5</math><br/> Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (m,<br/> 3H), 7,29 - 7,24 (m, 3H),<br/> 5,79 (s, 2H), 4,79 - 4,73 (m,<br/> 1H), 4,07 (s, 3H), 2,66 -<br/> 2,57 (m, 1H), 2,22 (s, 3H),<br/> 2,04 - 1,45 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 25 нМ.</p>  | Пример<br>256 |
| 341 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 493,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,74 (d, <math>J = 5,8</math><br/> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц,<br/> 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,5</math> Гц,<br/> 1H), 7,26 (d, <math>J = 5,8</math> Гц,<br/> 1H), 6,15 (s, 2H), 4,79 -<br/> 4,72 (m, 1H), 4,15 (s, 3H),<br/> 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,19 (s,<br/> 3H), 2,03 - 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 нМ.</p> | Пример<br>256 |

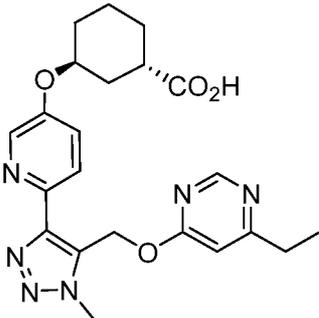
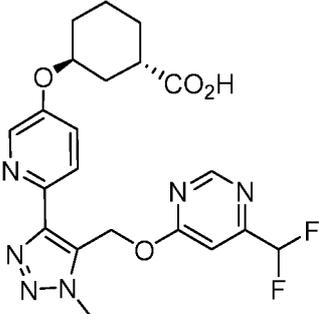
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 342 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-метилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>           | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 439,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,70 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 - 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 118 нМ.</p>   | Пример 256 |
| 343 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(диметиламино)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,95 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,61 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 6,25 - 6,10 (m, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 - 1,40 (m, 8H); -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> не наблюдается из-за подавления воды;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 100 нМ.</p> | Пример 256 |

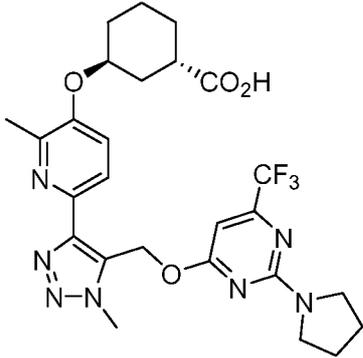
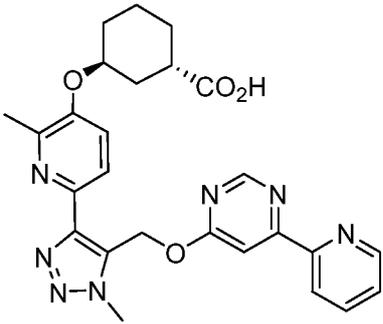
|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
| 344 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-метокси-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 455,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,28 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,84 (br d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,57 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 8H);<br/> -ОСН<sub>3</sub> не наблюдается из-за подавления воды;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 378 нМ.</p> | Пример 256 |
| 345 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропил-пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 467,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,50 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,07 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 - 1,43 (m, 8H), 1,13 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 9,5 нМ.</p>    | Пример 256 |

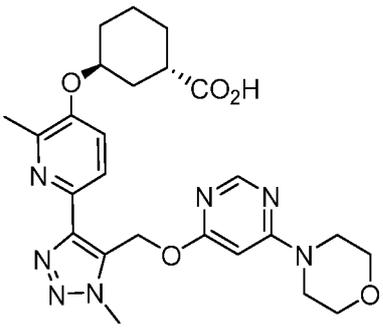
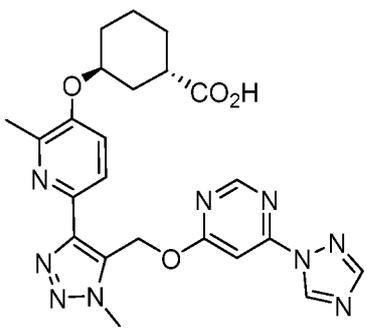
|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 346 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-метокси-пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 455,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>)<br/> <math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J = 6,2</math> Гц, 1H),<br/> 8,02 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H),<br/> 7,70 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H),<br/> 6,51 (d, <math>J = 6,2</math> Гц, 1H),<br/> 5,86 (s, 2H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,15 - 1,61 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 77 нМ.</p>                                  | Пример<br>256 |
| 347 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этилпиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 439,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,49 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 8,32 (d, <math>J = 2,9</math> Гц, 1H), 8,01 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,56 (dd, <math>J = 8,8, 2,9</math> Гц, 1H), 7,07 (d, <math>J = 5,0</math> Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 3H), 2,00 - 1,46 (m, 8H), 1,12 (t, <math>J = 7,6</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 73 нМ.</p> | Пример<br>256 |

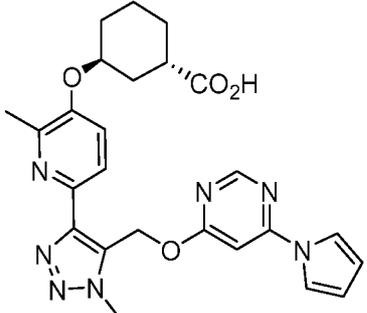
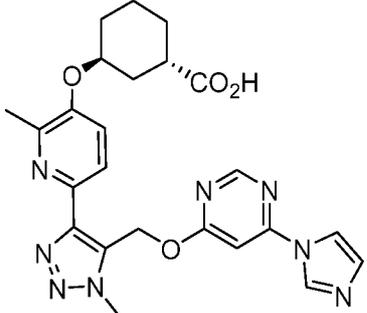
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 348 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропил пириимидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 451,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,36 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 8,31 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 8,00 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,58 (dd, <math>J = 8,9, 2,7</math> Гц, 1H), 7,08 (d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,04 - 1,43 (m, 9H), 1,00 - 0,82 (m, 4H); the <math>\alpha</math>-C-H протон к карбоновой кислоте затемнен пиком DMSO;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 118 нМ.</p> | Пример 256 |
| 349 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(ацетидин-1-ил)пириимидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,96 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,84 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,02 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 5,96 - 5,87 (m, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 - 1,43 (m, 10H) (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1216 нМ.</p>                              | Пример 256 |

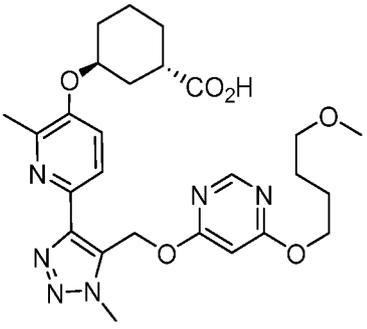
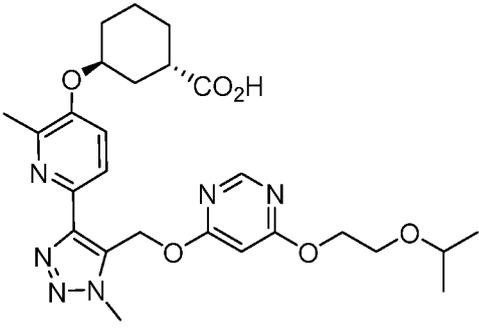
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 350 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(ацетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,10 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 6,06 - 5,95 (m, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 2H), 2,04 - 1,41 (m, 8H) (– <math>N(CH_2)_2</math> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 565 нМ.</p> | Пример 256 |
| 351 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-метокси-пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 441,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,52 (s, 1H), 8,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 8,02 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,55 (dd, <math>J = 8,7, 2,9</math> Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 1,99 - 1,45 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 34 нМ.</p>   | Пример 256 |

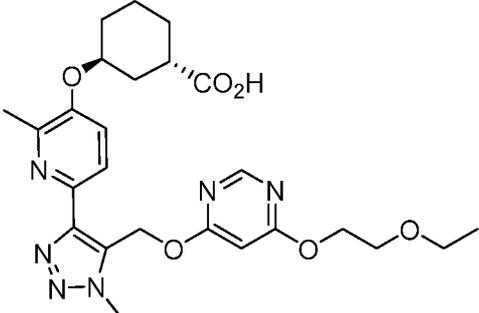
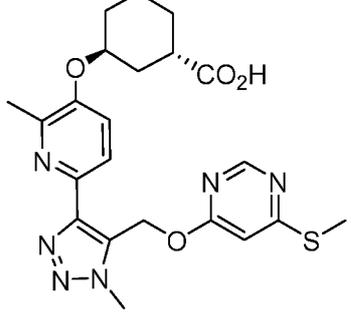
|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
| 352 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-этилпиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 439,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 8,02 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,55 (dd, <math>J = 8,9, 2,7</math> Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 3H), 2,00 - 1,46 (m, 8H), 1,17 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 38 нМ.</p> | Пример 256 |
| 353 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-(дифтор метил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 461,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,98 (s, 1H), 8,29 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 8,03 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,56 (dd, <math>J = 8,9, 2,7</math> Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 - 6,79 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 1,98 - 1,44 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 81 нМ.</p>                   | Пример 256 |

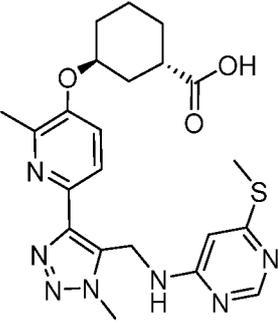
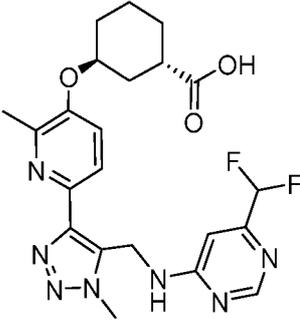
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 354 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 562,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,07 - 1,44 (m, 12H) (<math>-N(CH_2)_2</math> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 168 нМ</p>  | Пример<br>256 |
| 355 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 502,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,00 - 8,94 (m, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 1H), 8,39 (br d, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (br d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,03 - 1,42 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 144 нМ.</p> | Пример<br>256 |

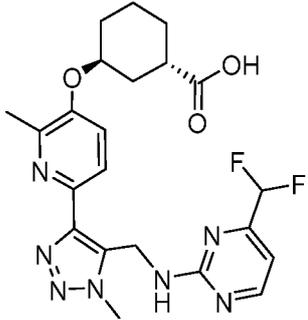
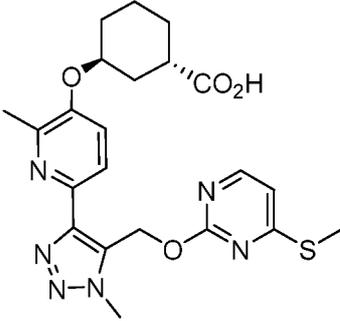
|     |   |  |            |
|-----|---|--|------------|
| 356 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-morpholinопиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>                | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 510,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,17 - 6,11 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,67 - 3,46 (m, 8H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,06 - 1,43 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 447 нМ.</p>                                   | Пример 256 |
| 357 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 492,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,49 - 9,42 (m, 1H), 8,93 - 8,84 (m, 1H), 8,42 - 8,31 (m, 1H), 7,89 (br d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 120 нМ.</p> | Пример 256 |

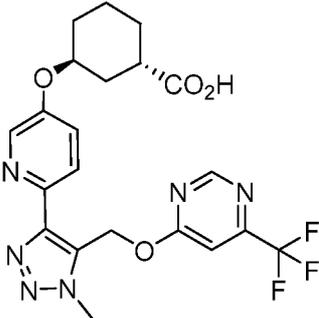
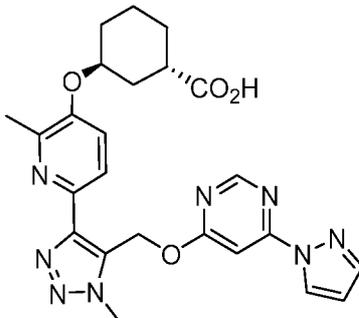
|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 358 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(1H-пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 490,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,76 - 8,66 (m, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,48 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,37 - 6,30 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,03 - 1,42 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 39 нМ.</p>                       | Пример 256 |
| 359 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 491,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,84 - 8,80 (m, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (br d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 - 1,40 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 466 нМ.</p> | Пример 256 |

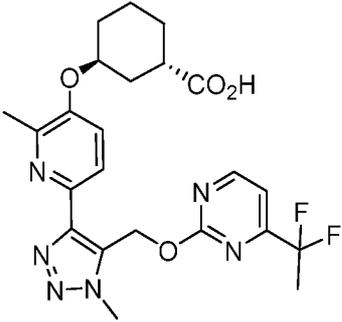
|     |  |  |               |
|-----|--|--|---------------|
| 360 |  <p style="text-align: center;">(1S,3S)-<br/>3-(((6-(5-(((6-(4-метокси-<br/>бутоксипиримидин-4-<br/>ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 527,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,52 (s, 1H),<br/> 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/> 7,48 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/> 6,34 (s, 1H), 6,01 (s, 2H),<br/> 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,28 (t,<br/> <math>J = 6,6</math> Гц, 2H), 4,11 (s,<br/> 3H), 3,39 - 3,28 (m, 2H),<br/> 3,22 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m,<br/> 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 -<br/> 1,41 (m, 12H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 100 нМ.</p>                                    | Пример<br>256 |
| 361 |  <p style="text-align: center;">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(2-<br/>изопропокси-этоксипиримидин-4-<br/>ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>  | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 526,9</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (s, 1H),<br/> 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H),<br/> 7,48 (br d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H),<br/> 6,39 (s, 1H), 6,00 (s, 2H),<br/> 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,39 -<br/> 4,34 (m, 2H), 4,11 (s, 3H),<br/> 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,59 -<br/> 3,51 (m, 1H), 2,64 - 2,57<br/> (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 -<br/> 1,40 (m, 8H), 1,07 (d, <math>J =</math><br/> 6,1 Гц, 6H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 523 нМ.</p> | Пример<br>256 |

|     |  |   |               |
|-----|--|---|---------------|
| 362 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(2-этоксипиримидин-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 513,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05 - 1,43 (m, 8H), 1,09 (t, <math>J = 7,0</math> Гц, 3H) (<math>-O(CH_2)</math> не наблюдается из-за подавления воды);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 96 нМ.</p> | Пример<br>256 |
| 363 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(метилтио)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 471,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,49 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,01 - 1,42 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p>   | Пример<br>256 |

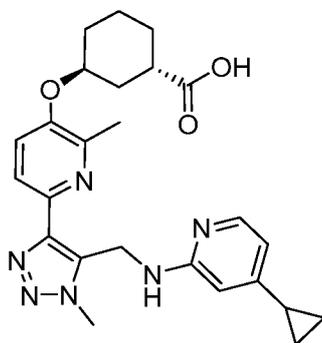
|     |   |   |             |
|-----|---|---|-------------|
| 364 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 470,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,25 (br s, 1H), 7,86 (br d, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 6,42 (br s, 1H), 5,05 (br d, <math>J = 4,0</math> Гц, 2H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,39 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 98 нМ.</p>             | Пример<br>1 |
| 365 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(дифтор-метил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 474,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,63 - 8,50 (m, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,48 (br d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,11 (br d, <math>J = 4,4</math> Гц, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 - 1,43 (m, 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 117 нМ.</p> | Пример<br>1 |

|     |  |  |            |
|-----|--|--|------------|
| 366 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(дифтор-метил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 474,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,54 - 8,45 (m, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,48 (br d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,86 (d, <math>J = 4,8</math> Гц, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,41 (m, 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 135 нМ.</p>   | Пример 1   |
| 367 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-(метилтио)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 470,9</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,26 (d, <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 7,85 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,46 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,08 (br d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,41 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 7,9 нМ.</p> | Пример 256 |

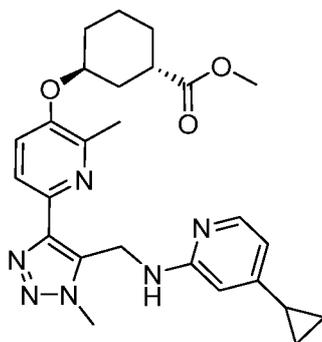
|     |   |  |               |
|-----|---|--|---------------|
| 368 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 479,0</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,09 - 9,01 (m,<br/> 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H),<br/> 8,03 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/> 7,61 - 7,52 (m, 2H), 6,11 (s,<br/> 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H),<br/> 4,15 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m,<br/> 1H), 1,96 - 1,43 (m, 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 79 нМ.</p>  | Пример<br>256 |
| 369 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(1H-пиразол-1-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>    | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 491,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц,<br/> DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,83 - 8,78 (m,<br/> 1H), 8,64 (d, <math>J = 2,7</math> Гц,<br/> 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H),<br/> 7,47 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H),<br/> 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,66 -<br/> 6,61 (m, 1H), 6,12 (s, 2H),<br/> 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,15 (s,<br/> 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H),<br/> 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,41 (m,<br/> 8H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8,4 нМ.</p> | Пример<br>256 |

|     |   |   |                |
|-----|---|---|----------------|
| 370 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(1,1-дифторэтил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 489,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,87 (dd, <math>J = 4,8, 1,6</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 11H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 21 нМ.</p> | Пример<br>2 56 |
|-----|---|---|----------------|

Пример 371. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропилпиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль



371А. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропилпиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль

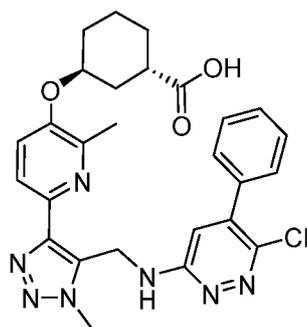


Прозрачный раствор интермедиата 39 (30 мг, 0,071 ммоль), 4-циклопропилпиридин-2-амина (28,5 мг, 0,21 ммоль) и  $iPr_2NEt$  (0,037 мл, 0,21 ммоль) в DMF (1 мл) подвергали микроволновой обработке при 150 °C в течение 15 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; поток: 40 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (19,2 мг, выход 38%) в виде чистый, бесцветный остаток ЖХМС,  $[M+H]^+ = 477,1$ .

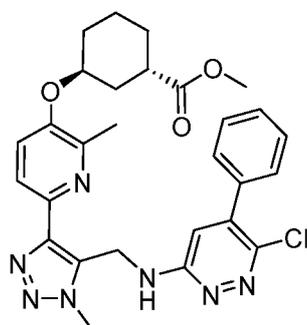
#### Пример 371

К раствору 371А (0,0192 г, 0,027 ммоль) в THF (0,18 мл)/H<sub>2</sub>O (0,091 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (8,0 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 н. HCl до pH ~ 4 и затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; расход: 40 мл/мин) объединенные фракции лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (5,4 мг, 29%). выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 463,1$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,75 (m, 4H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 0,84 - 0,69 (m, 2H). hLPA1 IC<sub>50</sub> = 16 нМ.

Пример 372. (1*S*,3*S*)-3-(((6-(5-(((6-хлор-5-фенилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль



372A. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-хлор-5-фенилпиридазин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



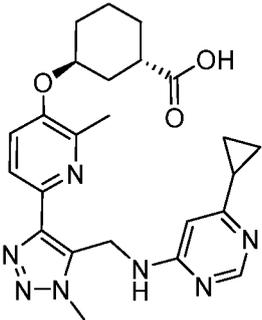
Микроволновый сосуд, содержащий прозрачный желтый раствор интермедиата 3 (0,020 г, 0,056 ммоль) и 3,6-дихлор-4-фенилпиридазина (0,038 г, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (0,75 мл) и  $iPr_2NEt$  (0,097 мл, 0,56 ммоль), подвергали микроволновой обработке при 140 °С в течение 1 часа и затем при 150 °С в течение 5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка: Phen Luna AXIA C18, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 20 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В, поток: 40 мл/мин, получая указанное в заголовке соединение (8,0 мг, выход 18%) в виде прозрачного бесцветного масла. ЖХМС,  $[M+H]^+ = 548,1$  и  $[M + 2 + H]^+ = 550,1$ .

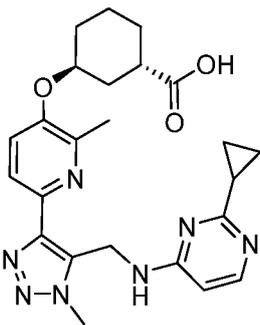
#### Пример 372

К раствору 372A (0,0080 г, 10,31 мкмоль) в THF (0,069 мл)/H<sub>2</sub>O (0,034 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3,03 мг, 0,072 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавляли водой, подкисляли TFA и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза

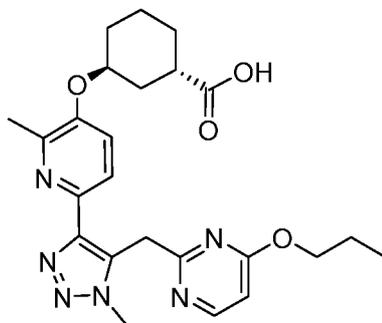
А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; поток: 40 мл/мин); фракции лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (3,0 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 534,2 и [M + 2 + H]<sup>+</sup> = 536,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 4H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 3H), 1,88. 1,66 (m, 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 199 нМ.

Примеры в следующей таблице были подготовлены с помощью процедур, описанных ранее для примера 372

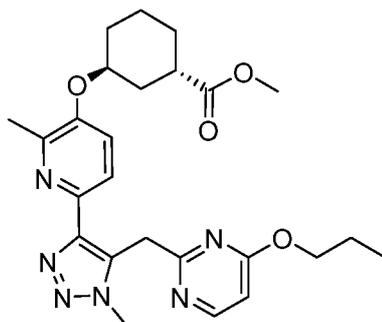
| № примера | Структура и название  | Аналитические и биологические данные  |
|-----------|---|---|
| 373       |  <p data-bbox="343 1326 906 1579">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-циклопропил-пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p data-bbox="941 922 1361 1630">ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 464,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и D<sub>2</sub>O, 100 °C) δ 8,51 (br s, 1H), 7,89 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 4H), 1,76 - 1,50 (m, 4H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,94 - 0,85 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 80 нМ.</p> |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 374 |  <p>(1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(((6-(5-(((2-циклопропил-пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 464,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math> и <math>D_2O</math>) <math>\delta</math> 8,05 (d, <math>J = 7,2</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,62 (d, <math>J = 7,2</math> Гц, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,18 - 1,05 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 90 нМ.</p> |
|-----|--|--|

Пример 375. (1*S*,3*S*)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-((4-пропокси-пиримидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль



375А. Метил-(1*S*,3*S*)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропокси-пиримидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил))пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль.



Получение никелевого катализатора: К смеси комплекса диметилового эфира NiBR<sub>2</sub> этиленгликоля (12 мг, 0,039 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (7,4 мг, 0,028 ммоль) в высушенном в печи 2-драмовом сосуде добавляли DMA (0,60 мл) при перемешивании, получая прозрачный зеленый раствор.

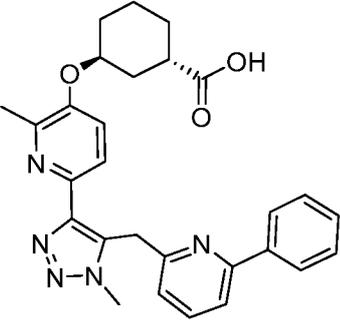
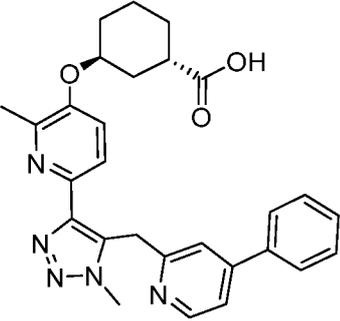
Смесь цинка (0,024 г, 0,369 ммоль), интермедиата 38 (0,080 г, 0,221 ммоль), iPR<sub>2</sub>Net (0,089 мл, 0,51 ммоль) и DMA (0,74 мл) в высушенном в печи 2-драмовом флаконе перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре, после чего добавляли метансульфоновый ангидрид (74 мг, 0,424 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут, после чего последовательно добавляли 2-бром-4-пропоксипиримидин (40 мг, 0,184 ммоль), раствор никелевого катализатора (0,20 мл), полученный выше, и фталоцианин кобальта (ii) (1,1 мг, 1,8 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали; фильтр промывали смесью 1:1 DMA/MeOH (1 мл). Фильтрат очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 25 до 100% В в течение 10 минут, затем 2 минуты выдерживания при 100% В; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 6%) в виде прозрачного бледно-желтого остатка. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 481,3.

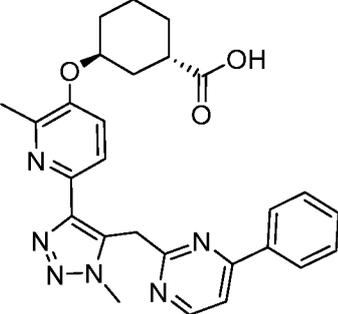
#### Пример 375

К раствору 375А (0,0080 г, 0,011 ммоль) в THF (0,075 мл) добавляли раствор 1,0 М водн. LiOH (0,056 мл, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем растворяли в 1:1 MeCN/вода (1,5 мл) и добавляли TFA для доведения pH = 3, и смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; поток: 40 мл/мин); Фракции лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединения (2,20 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, [M+H]<sup>+</sup> = 467,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,48 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,74 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m,

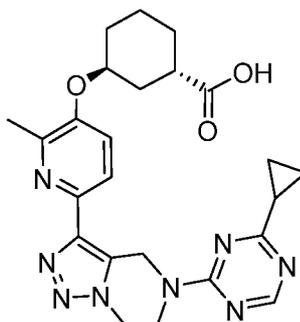
2H), 1,88 - 1,75 (m, 5H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,03 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Найдено 29 из 30 протонов. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 нМ.

Следующие примеры были синтезированы в соответствии с методиками, описанными выше для синтеза примера 375.

| № примера | Структура и название  | Аналитические и биологические данные   |
|-----------|---|--|
| 376       |  <p data-bbox="403 1055 919 1308">(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p>  | <p data-bbox="975 651 1362 1301">ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 484,3;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)<br/>             8,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 4,87 - 4,79 (m, 2H), 4,66 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,61 (m, 9H);<br/>             hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 110 нМ.</p> |
| 377       |  <p data-bbox="403 1767 919 2020">(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-фенилпиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль</p> | <p data-bbox="975 1395 1362 2045">ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 484,3;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)<br/>             8,77 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 5,9, 1,5 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 4H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,80 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 2,89 (br. s., 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 4H).<br/>             Найдено 28 из 29 протонов;</p>      |

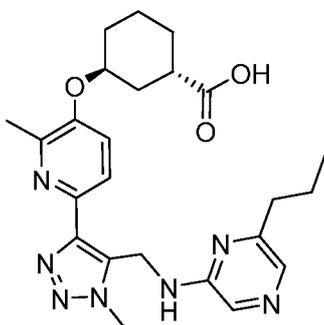
|     |   |   |
|-----|---|---|
|     |   | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 7,2 нМ.  |
| 378 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-фенилпиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 485,3;<br/> <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)<br/> 8,82 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 4,90 - 4,83 (m, 2H), 4,79 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,74 (m, 5H), 1,72 - 1,61 (m, 1H). Найдено 27 из 28 протонов;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 24,9 нМ.</p> |

Пример 379. (1S,3S)-3-{{6-(5-{{(4-циклопропил-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино}метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси} циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль

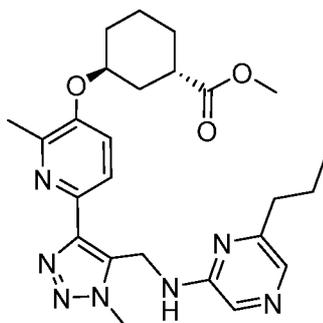


Указанное в заголовке соединение получали из интермедиата 51 в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 479,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48 (br. s., J = 16,2 Гц, 1H), 7,83 (br. s., J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (д., J = 8,9 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,76 шир. с, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 3H), 2,61 (br t, J = 10,5 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H) 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 4H), 1,66 - 1,43 (m, 4H), 1,09-0,96 (m, 4H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 93 нМ.

Пример 380. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((6-пропилпиразин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль



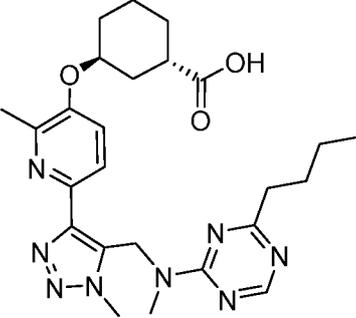
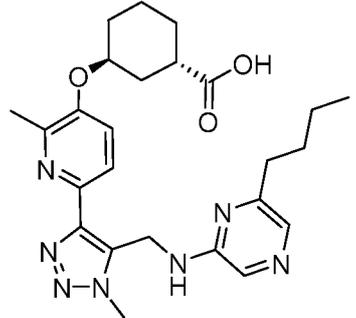
380A. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-пропилпиразин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-ТФА соль



Микроволновый сосуд, содержащий прозрачный желтый раствор триазоламина, интермедиат 41 (0,030 г, 0,083 ммоль) и интермедиат 52 (2-хлор-6-пропилпиразин; 0,026 г, 0,167 ммоль) в NMP (1 мл) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,146) мл, 0,835 ммоль), подвергали микроволновой обработке при 220 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 $\mu$  30 X100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN-90% H<sub>2</sub>O - 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN-10% H<sub>2</sub>O - 0,1% TFA; градиент: от 20 до 100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 20%) в виде прозрачного бесцветного твердого вещества. ЖХМС,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3$ .

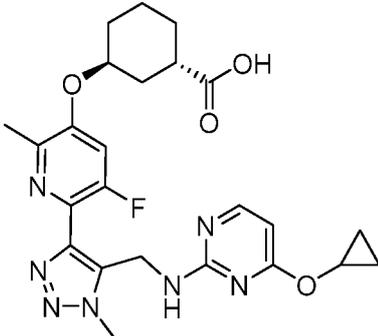
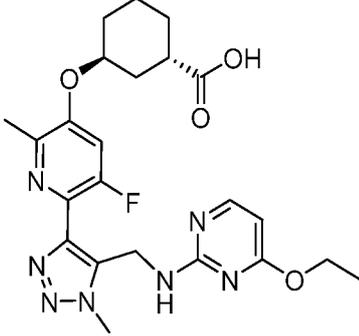
Пример 380

Пример 380 получали из примера 380А в соответствии с методикой, описанной для синтеза примера 187. ЖХМС,  $(\text{M}+\text{H}) = 466,0$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,82 (br. s., J = 8,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,78 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 5H), 2,05 - 1,98 (m, 1H) 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 6H), 0,81 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 3H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 94 нМ.

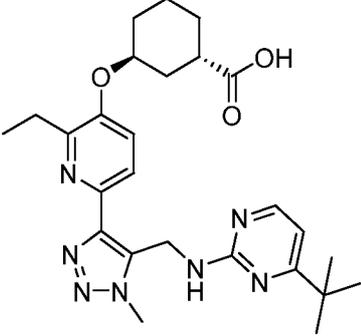
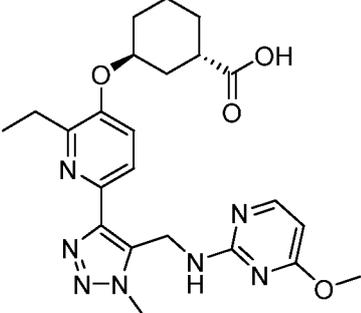
| № примера | Структура и название  | Аналитические и биологические данные  | Способ     |
|-----------|---|---|------------|
| 381       |  <p>(1S,3S)-3-([6-(5-((4-бутил-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино)метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси} цикло-гексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 495,3</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CD_3OD</math>) 8,75 (br d, <math>J = 10,2</math> Гц, 1H), 7,91 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,61 (br t, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 5,74 (br d, <math>J = 8,0</math> Гц, 2H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,83 - 1,65 (m, 6H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 0,99 (t, <math>J = 7,4</math> Гц, 3H).;<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 38 нМ.</p> | Пример 379 |
| 382       |  <p>(1S,3S)-3-([6-(5-((6-бутилпириазин-2-ил)амино)метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси} циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-ТФА соль</p>             | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) 7,84 (br. s., <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,78 шир. с, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (br t, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,39 (m, 6H), 1,20 (dq, <math>J = 14,8, 7,4</math> Гц, 2H), 0,83 (t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H);</p>  | Пример 380 |

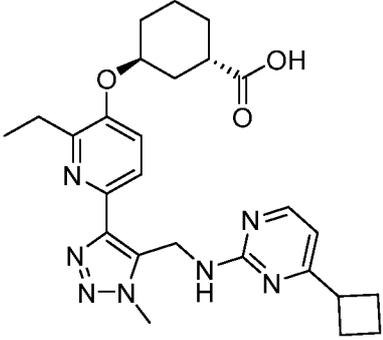
|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 12 нМ. |  |
|--|--|---|--|

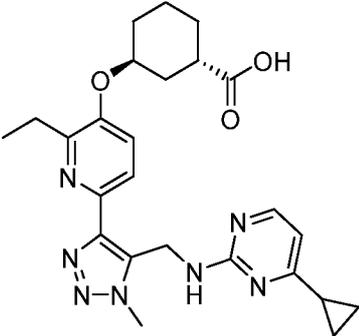
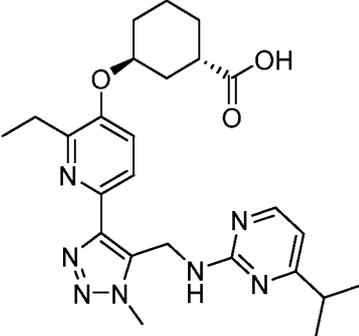
Соединения в следующей таблице были синтезированы из интермедиата 54 согласно той же последовательности, которая была использована для синтеза примера 1.

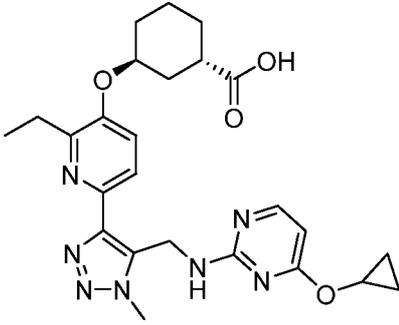
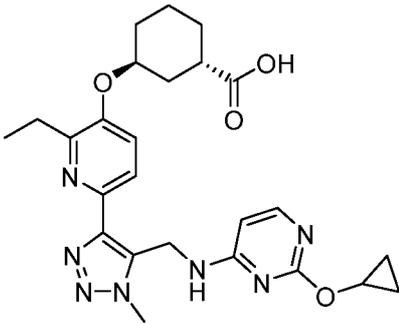
| № примера | Структура и название  | Аналитические и биологические данные  |
|-----------|---|---|
| 383       |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 498;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 6,09 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,79 (br. s., 3H), 4,12 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H)), 1,69 - 1,46 (m, 4H), 0,61 (br. s., 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 227 нМ.</p> |
| 384       |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-этокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>      | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 486;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 5,98 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,80 (br. s., 3H), 4,10 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,46 (m, 4H), 1,16 (br. s., 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 48 нМ.</p>              |

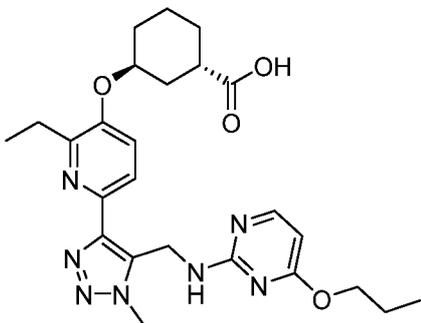
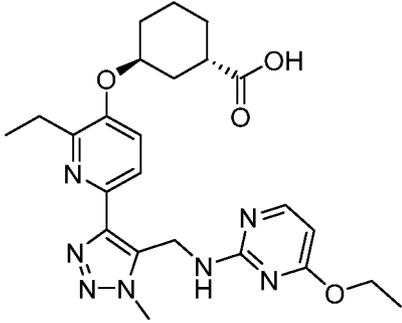
Соединения в следующей таблице были синтезированы из интермедиата 56 (и как в примере 1) согласно той же последовательности, которая была использована для синтеза интермедиата 40, за исключением того, что исходным веществом был 2,5-дибром-6-этилпиридин, вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина.

| № примера | Структура и название   | Аналитические и биологические данные  |
|-----------|--|---|
| 385       |  <p data-bbox="405 1144 948 1397">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол 4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>     | <p data-bbox="975 600 1348 1576">ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,21 (br d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,67 (br d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,02 (br. s., 2H), 4,80 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 2,84 (q, <math>J = 7,4</math> Гц, 2H), 2,62 (br t, <math>J = 10,5</math> Гц, 1H), 2,04 (br d, <math>J = 13,4</math> Гц, 1H), 1,87 (br d, <math>J = 14,0</math> Гц, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 4H), 1,51 (br. s., 1H), 1,27 - 1,21 (m, 3H), 1,12 (br. s., 9H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 41 нМ.</p> |
| 386       |  <p data-bbox="405 1957 948 2047">(1S,3S)-3-(((2-этил-6-(5-(((4-метокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол 4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p data-bbox="975 1615 1348 2047">ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 468,1</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,12 (d, <math>J = 6,7</math> Гц, 1H), 7,89 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,53 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,32 (br. s., 1H), 5,21 (br. s., 2H), 4,80 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 3,78 (br.</p>   |

|            |  |   |
|------------|--|---|
|            | <p>1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  | <p>s., 3H), 2,83 (q, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,87 (br d, <math>J = 11,9</math> Гц, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,64 (br d, <math>J = 9,2</math> Гц), 2H), 1,57 (br. s., 1H), 1,51 (br. s., 1H), 1,23 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 460 нМ.</p>   |
| <p>387</p> | <p></p> <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 492,4</math>;<br/><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,16 (br d, <math>J = 4,0</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,50 (d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,37 (br. s., <math>J = 6,0</math> Гц, 1H), 6,50 (д., <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 4,99 (br. s., 2H), 4,79 (br. s., 1H), 4,15 (s, 3H), 2,85 (к, <math>J = 7,4</math> Гц, 2H), 2,62 (шир.т, <math>J = 10,8</math> Гц, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 5H), 1,96 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,70 (br s, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 3H), 1,50 (br d, <math>J = 9,5</math> Гц, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 3H);<br/>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 24 нМ.</p> |

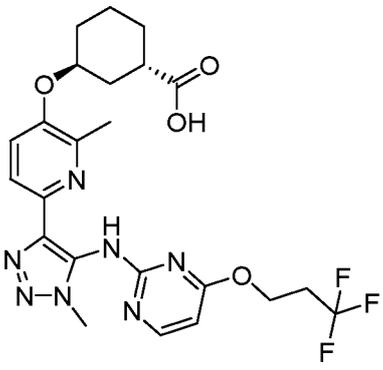
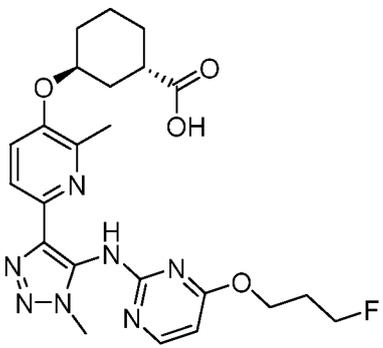
|     |  |   |
|-----|--|---|
| 388 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 478,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,10 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,52 (br d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,71 (br d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,03 (br. s., 2H), 4,80 (br. s., 1H), 4,10 (s, 3H), 2,83 (q, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,49 (br s, 1H) 1,22 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 3H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,82 (br s, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 45 нМ.</p> |
| 389 |  <p>(1S,3S)-3-(((2-этил-6-(5-(((4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,21 (br d, <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 7,88 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,53 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,62 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 5,02 (br s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,85 (q, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,68 - 1,47 (m, 4H), 1,28 - 1,22 (m, 3H), 1,08 (br d, <math>J = 6,7</math>). Гц, 7H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 9,3 нМ.</p>  |

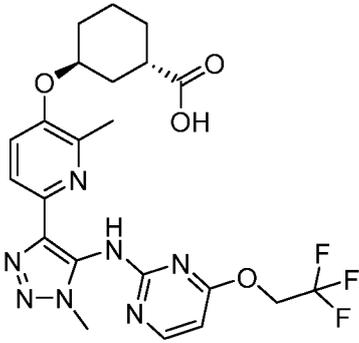
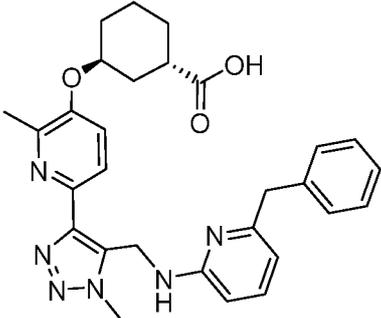
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 390 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклопропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>   | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,05 (br. s., <math>J = 5,5</math> Гц, 1H), 7,86 (д., <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (br. s., <math>J = 8,6</math> Гц, 1H) 7,31 (br. s., 1H), 6,12 (d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 4,98 (br d, <math>J = 5,6</math> Гц, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 4,16 - 4,08 (m, 4H), 2,85 (q, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,62 (br. s., 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,64 (br d, <math>J = 8,6</math> Гц, 2H).) 1,55 (br d, <math>J = 19,8</math> Гц, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 3H), 0,62 (br s, 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 17 нМ.</p> |
| 391 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-циклопропокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 494,2</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (br. s., <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 7,70 (br. s., 1H), 7,46 (br. s., <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 6,21 (br. s., 1H), 5,09 шир. с, 2H), 4,75 шир. с, 1H), 4,10 шир. с, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,88 - 2,67 (m, 2H), 2,04 - 1,88 (м., 1H), 1,77 (br. s., 3H), 1,59 (br. s., 3H), 1,48 (br. s., 1H), 1,20 - 1,11 (m, 3H), 0,58 (br. s., 4H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 208 нМ.</p>   |

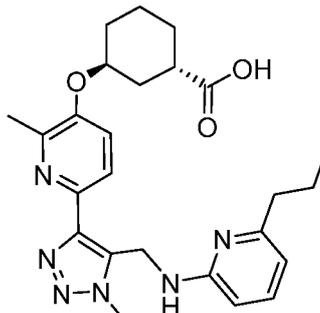
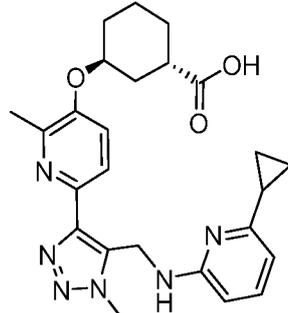
|     |  |  |
|-----|--|--|
| 392 |  <p>(1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((4-пропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 496</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,02 (br d, <math>J = 5,6</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,07 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 5,02 шир. с, 2H), 4,76 шир. с, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,02 шир. с, 2H), 2,84 (q, <math>J = 7,4</math>) Гц, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,02 (br d, <math>J = 18,3</math> Гц, 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 6H), 1,25 (br t, <math>J = 7,5</math> Гц, 4H), 0,84 (br t, <math>J = 7,3</math> Гц, 3H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 15 нМ.</p> |
| 393 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-этокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 482,4</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 7,48 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 6,08 (d, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 5,03 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 4H), 2,84 (q, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,03 (br d, <math>J = 17,6</math> Гц, 1H), 1,87 (br. s., 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,52 (br. s., 1H), 1,29 - 1,21 (m, 4H),</p>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | 1,17 (шир.т, $J = 6,9$ Гц,<br>3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 15 нМ. |
|--|--|---|

Следующие соединения были синтезированы в соответствии с методиками, описанными для синтеза примеров 2 и 226.

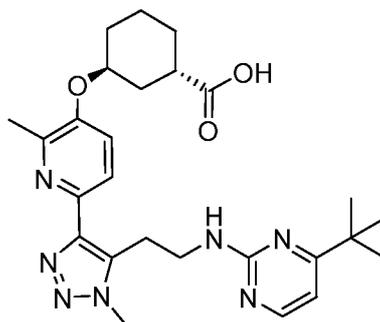
| № примера | Структура и название   | Аналитические данные   | Способ     |
|-----------|--|--|------------|
| 394       |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, $[M - H]^+ = 522,2$ ; hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 103 нМ. | Пример 226 |
| 395       |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((4-(3-фторпропокси)пиримидин-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>               | ЖХМС, $[M - H]^+ = 486,2$ ; hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 51 нМ.  | Пример 226 |

|            |   |  |                   |
|------------|---|--|-------------------|
|            | <p>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>  |  |                   |
| <p>396</p> |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M-H]<sup>+</sup> = 508,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,55 (m, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,91 - 0,81 (m, 2H);<br/> hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p> | <p>Пример 226</p> |
| <p>397</p> |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-бензилпиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | <p>ЖХМС, [M-H]<sup>+</sup> = 513,2;<br/> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,91 - 7,74 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 6,66 - 6,55 (m, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 3H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,99 -</p>   | <p>Пример 2</p>   |

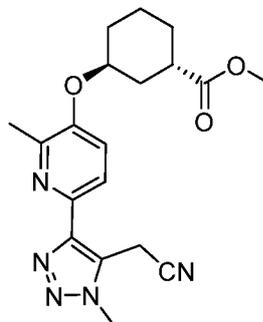
|     |   |   |          |
|-----|---|---|----------|
|     |   | 1,95 (m, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,53 (m, 4H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1030 нМ.  |          |
| 398 |  <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((6-пропилпиридин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>         | ЖХМС, [M-H] <sup>+</sup> = 465,2;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,55 (m, 4H), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 0,84 - 0,62 (m, 3H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 27 нМ. | Пример 2 |
| 399 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-циклопропил-пиридин-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M-H] <sup>+</sup> = 463,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H),   | Пример 2 |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота | 2,01 - 1,98 (m, 3H), 1,94 -<br>1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,55<br>(m, 3H), 1,10 - 0,99 (m,<br>2H), 0,91 - 0,81 (m, 2H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 531 нМ. |  |
|--|--|---|--|

Пример 400. (1S,3S)-3-(((6-(5-(2-((4-(трет-бутил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

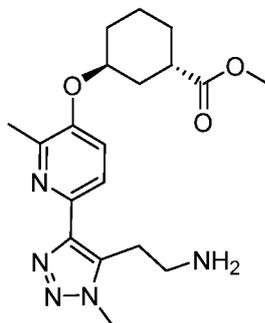


400А. Метил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(цианометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору интермедиата 39 (1,10 г, 2,60 ммоль) в MeCN (10 мл) порциями добавляли NaCN (0,127 г, 2,60 ммоль) в DMSO (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 минут), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,864 г, 2,34 ммоль, выход 90%). МС(+)/МС = 370,2 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,59 (m, 7H).

400В. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(2-аминоэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

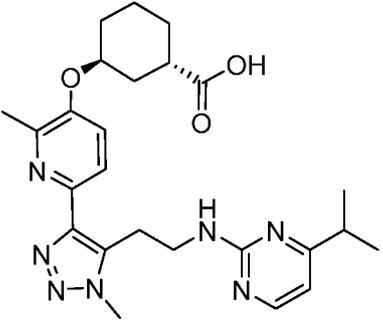
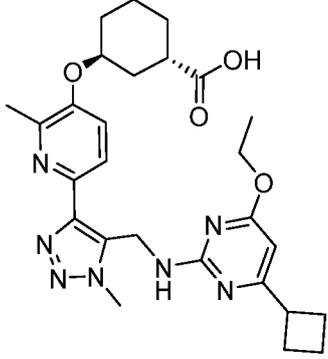


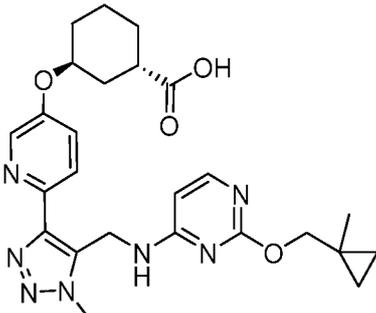
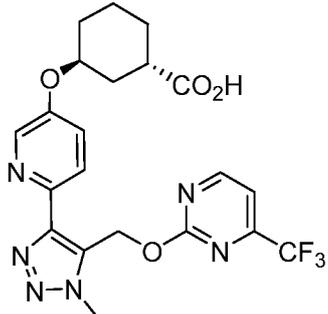
К поддерживаемому при 0 °С раствору 238С (155 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (10 мг, 0,042 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (32 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч; добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; защитная колонка: Waters XBridge C18, 19 x 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: от 50 до 90% В в течение 20 минут, затем выдерживание 5 минут при 100% В; Расход: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. (130 мг; 0,35 ммоль, выход 83%) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (br. s., 1H), 8,63 (br. s., 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (br d, J = 5,1 Гц, 4H), 2,84 (br. s., J = 4,6 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

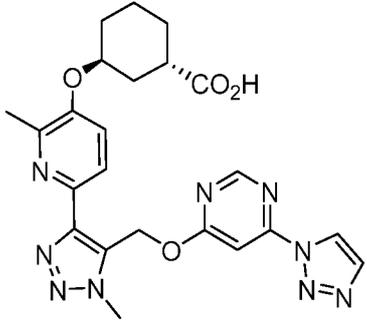
#### Пример 400

Указанное в заголовке соединение получали из реакции взаимодействия 400В с 4-(трет-бутил)-2-хлорпиримидином, как описано для получения примера 1. ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 493,9; hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 679 нМ.

Следующие примеры были синтезированы в соответствии с ранее описанными методиками получения перечисленных примеров.

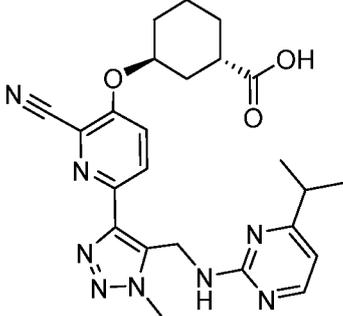
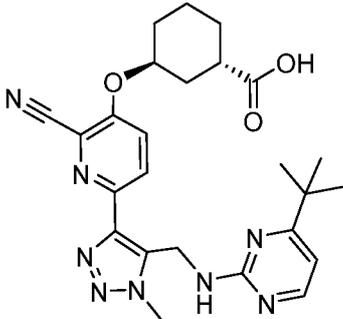
| № примера | Структура и название   | Аналитические и биологические данные   | Способ     |
|-----------|--|--|------------|
| 401       |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((4-изопропилпиримидин-2-ил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>            | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 480,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,27 - 8,10 (m, 1H), 7,79 (br. s., <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (br. s., <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 6,47 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 - 3,31 (m, 2H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,97 шир. с, 1H), 1,83 (br t, <math>J = 11,6</math> Гц, 3H), 1,69 - 1,47 (m, 5H), 1,13 (d, <math>J = 7,0</math> Гц, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1585 нМ.</p> | Пример 400 |
| 402       |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((4-циклобутил-6-этоксипиримидин-2-ил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 522,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 7,49 (br d, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,98 шир. с, 2H), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (br. s., 3H),</p>   | Пример 1   |

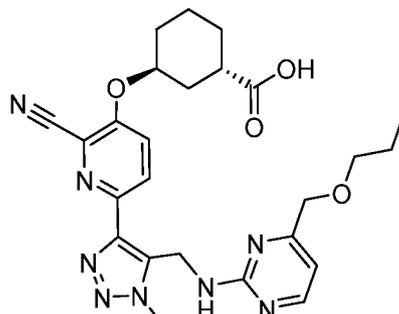
|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
|     | ил)амино)метил)-1-метил-1Н-<br>1,2,3-триазол-4-ил)-2-<br>метилпиридин-3-<br>ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота  | 3,89 - 3,68 (m, 2H),<br>3,61 - 3,52 (m, 1H),<br>2,64 - 2,57 (m, 1H),<br>2,45 (s, 3H), 2,13 -<br>1,41 (m, 14H), 1,00 (m,<br>3H);<br><br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 36 нМ   |            |
| 403 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((2-(1-метилциклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> =<br>494,0 hLPA <sub>1</sub> , IC <sub>50</sub> =<br>2308 нМ.  | Пример 1   |
| 404 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>              | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> =<br>479,1;<br><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,00 (d, J<br>= 4,9 Гц, 1H), 8,26 (d,<br>J = 2,4 Гц, 1H), 8,01<br>(d, J = 8,5 Гц, 1H),<br>7,67 (d, J = 4,9 Гц,<br>1H), 7,54 (dd, J = 8,7,<br>2,9 Гц, 1H), 6,07 (s,<br>2H), 4,80 - 4,72 (m,<br>1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 | Пример 256 |

|     |   |   |            |
|-----|---|---|------------|
|     | ил)окси)циклогексан-1-<br>карбоновая кислота  | - 2,60 (m, 1H), 1,99 -<br>1,44 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 173 нМ.   |            |
| 405 |  <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((6-(1H-1,2,3-<br/>триазол-1-ил)пиримидин-4-<br/>ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-<br/>карбоновая кислота</p> | ЖХМС, [M+H] <sup>+</sup> =<br>492,1;<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,98 -<br>8,85 (m, 2H), 8,03 (s,<br>1H), 7,88 (br d, J = 8,5<br>Гц, 1H), 7,57 (s, 1H),<br>7,49 (br d, J = 8,5 Гц,<br>1H), 6,16 (s, 2H), 4,78<br>- 4,69 (m, 1H), 4,17 (s,<br>3H), 2,59 - 2,54 (m,<br>1H), 2,27 (s, 3H) 1,97 -<br>1,43 (m, 8H);<br>hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 129 нМ. | Пример 256 |

Примеры в следующей таблице были синтезированы из 3,6-дибромпиколинонитрила (полученного, как описано в WO2017/223016A1, Пример 270A), с использованием той же синтетической последовательности, которая описана для получения примера 1 из интермедиата 3.

| № примера | Структура и название | Аналитические и биологические данные | Способ |
|-----------|----------------------|--------------------------------------|--------|
|-----------|----------------------|--------------------------------------|--------|

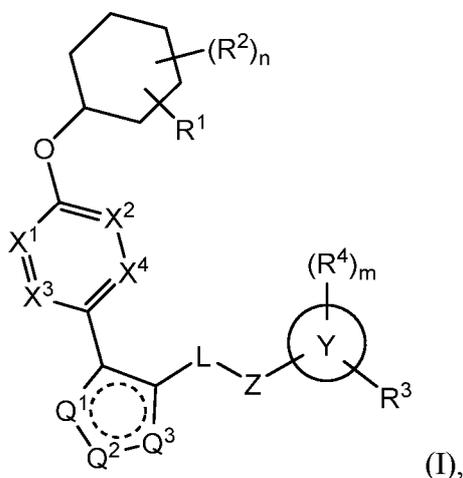
|     |   |  |          |
|-----|---|--|----------|
| 406 |  <p>(1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((4-<br/>изопропилпиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)пиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p>      | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 477,1</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,26 (br d, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 8,13 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,99 (шир. D, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H) 7,38 (br. s., 1H), 6,49 (br. s., <math>J = 4,6</math> Гц, 1H), 4,99 (br. s., <math>J = 5,2</math> Гц, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H) 1,86 (s, 8H), 0,97 шир. с, 6H), 1 протон находится в зоне подавления воды;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 18 нМ.</p> | Пример 1 |
| 407 |  <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-(трет-<br/>бутил)пиримидин-2-<br/>ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-<br/>триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-<br/>ил)окси)циклогексан-1-карбоновая<br/>кислота</p> | <p>ЖХМС, <math>[M+H]^+ = 491,3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,28 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 8,16 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 1H), 7,96 (br d, <math>J = 9,5</math> Гц, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 6,60 (br. s., <math>J = 4,9</math> Гц, 1H), 5,13 - 4,95 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 7H), 0,99 (br. s., 9H);</p>   | Пример 1 |

|     |   |   |          |
|-----|---|---|----------|
|     |   | hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 104 нМ.  |          |
| 408 |  <p>(1S,3S)-3-((2-циано-6-(1-метил-5-((4-пропокси)пиримидин-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> | <p>ЖХМС, [M+H]<sup>+</sup> = 493,1;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,09 - 7,93 (m, 2H), 7,26 (br. s., 1H), 6,03 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (br. s., 1H), 3,70 - 3,41 (m, 2H), 1,92 (br. s., 2H), 1,81 - 1,51 (m., 8H), 0,84 (t, J = 7,4 Гц, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p> | Пример 1 |

Другие признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания примерных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном документе. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

## Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляют собой  $CR^5$  или N; при условии, что не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой N;

один из  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $Q^3$  представляет собой  $NR^6$ , и два других представляют собой N; и пунктирная окружность обозначает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

Z представляет собой  $CHR^{8a}$ ,  $NR^{8b}$  или O;

Y-кольцо представляет собой фенильную или азиновую группу;

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

a представляет собой целое число 0 или 1;

$R^2$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галогеналкокси;

n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,

-C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>,  
 -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NH-(C<sub>1-3</sub>-алкилен)-O-(арил), C<sub>1-6</sub>-  
 алкил, C<sub>1-6</sub>-дейтерированный алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>1-6</sub>-гетероалкил, от 6- до 10-  
 членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-  
 членный карбоцикл, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл или  
 гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл,  
 гетероциклил и R<sup>a</sup>, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо  
 замещены от 0 до 5 R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-дейтерированного алкила,  
 галогеналкила, гидроксидалкила, аминоалкила, алкоксидалкила, галогеналкоксидалкила,  
 арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила,  
 гетероциклила и гетероциклилалкила;

R<sup>b</sup> каждый независимо представляет собой водород или R<sup>a</sup>;

R<sup>c</sup> каждый независимо представляет собой R<sup>b</sup>; или альтернативно, два R<sup>c</sup>, взятые  
 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный  
 гетероцикл;

R<sup>d</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из R<sup>a</sup>, алкокси,  
 галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила,  
 гидроксидалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси,  
 алкоксидалкила, галогеналкиламино, алкоксидалкиламино, галогеналкоксидалкиламино,  
 ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси,  
 гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амино, оксо, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>,  
 =S, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, =NH, =N-OH, =NR<sup>a</sup>,  
 =N-OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>,  
 -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>,  
 -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>  
 и -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; или альтернативно, один или два R<sup>d</sup> на алкиле, гетероалкиле,  
 ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к  
 которым присоединен R<sup>d</sup>, образуют циклический или мостиковый фрагмент;

R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино,  
 C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, 5- или 6-членный  
 гетероарил, алкиламино, галогеналкил, гидроксидалкил, аминоалкил, алкокси,  
 алкоксидалкил, галогеналкоксидалкил или галогеналкокси; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют моноциклический или бициклический кольцевой фрагмент;

$m$  представляет собой целое число 0, 1 или 2;

$R^5$  представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

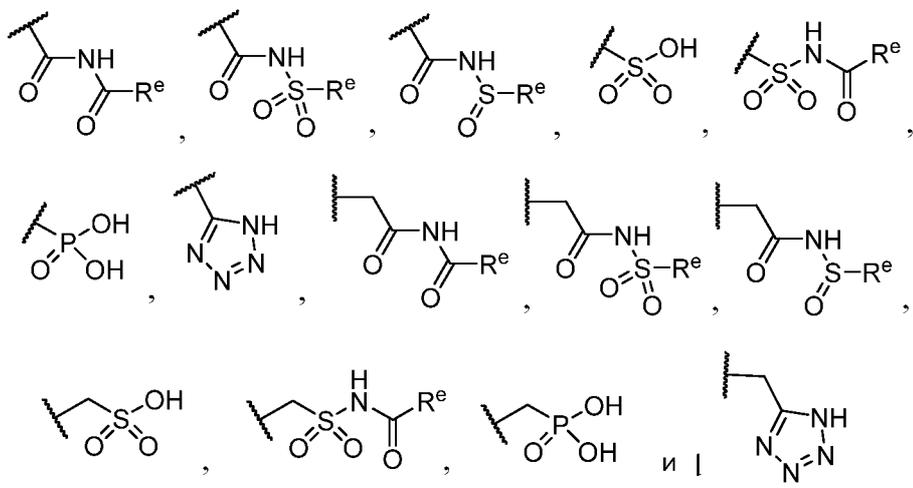
$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^7$  представляет собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^{8a}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^{8b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^9$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ ,

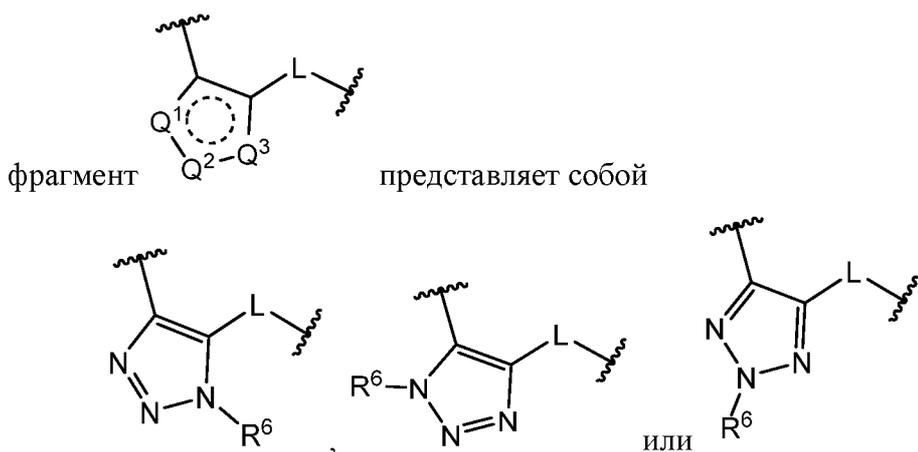


$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-10}$ -алкил; и

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$  каждый независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси.

2. Соединение по п. 1, в котором



3. Соединение по п. 1 или 2, в котором



$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  каждый независимо представляют собой N или CH, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой CH.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, в котором

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -дейтерированный алкил,  $C_{1-6}$ -гетероалкил, от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил и  $R^a$ , сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещены от 0 до 5  $R^d$ ,

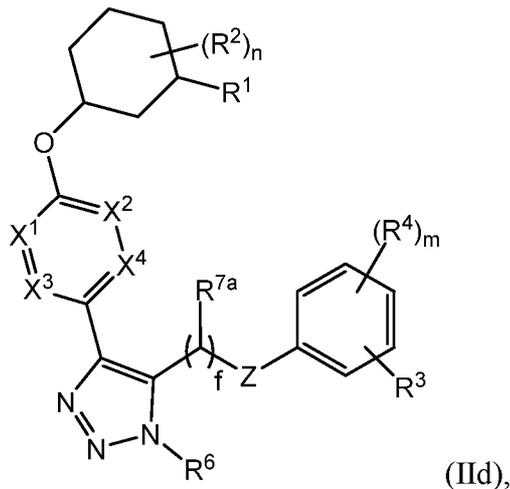
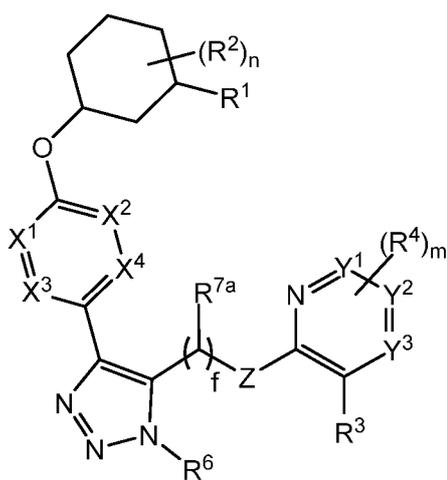
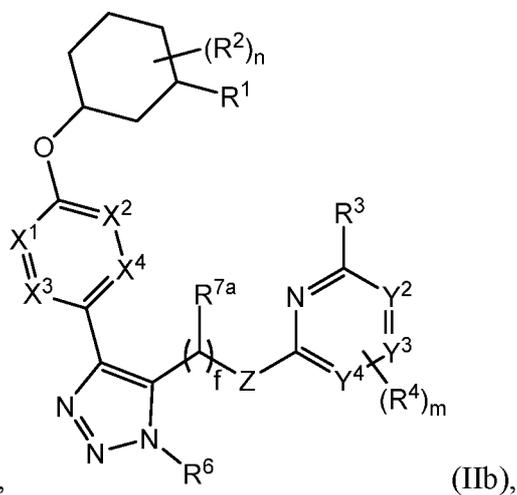
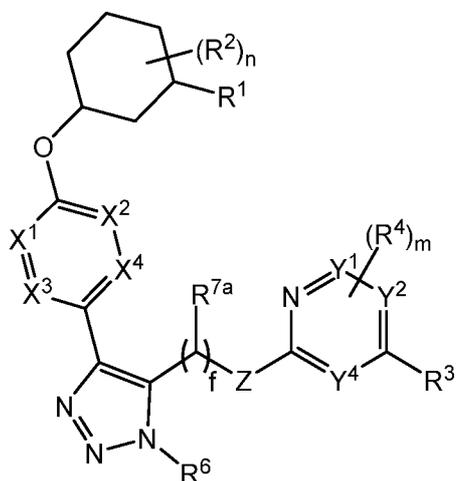
$R^a$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила и

$R^b$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^a$ ;

$R^c$  каждый независимо представляет собой  $R^b$ ; или альтернативно, два  $R^c$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный гетероцикл;

$R^d$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $R^a$ , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  и  $-NR^cR^c$ ; или альтернативно, один или два  $R^d$  на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к которым присоединен  $R^d$ , образуют циклический или мостиковый фрагмент.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, которое представлено формулой (IIa), (IIb), (IIc) или (IId):



$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  каждый независимо представляют собой N или CH;

$R^{7a}$  представляет собой водород, галоген, оксо, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, алкиламино, галогеналкил,

гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$f$  представляет собой целое число 0, 1 или 2;

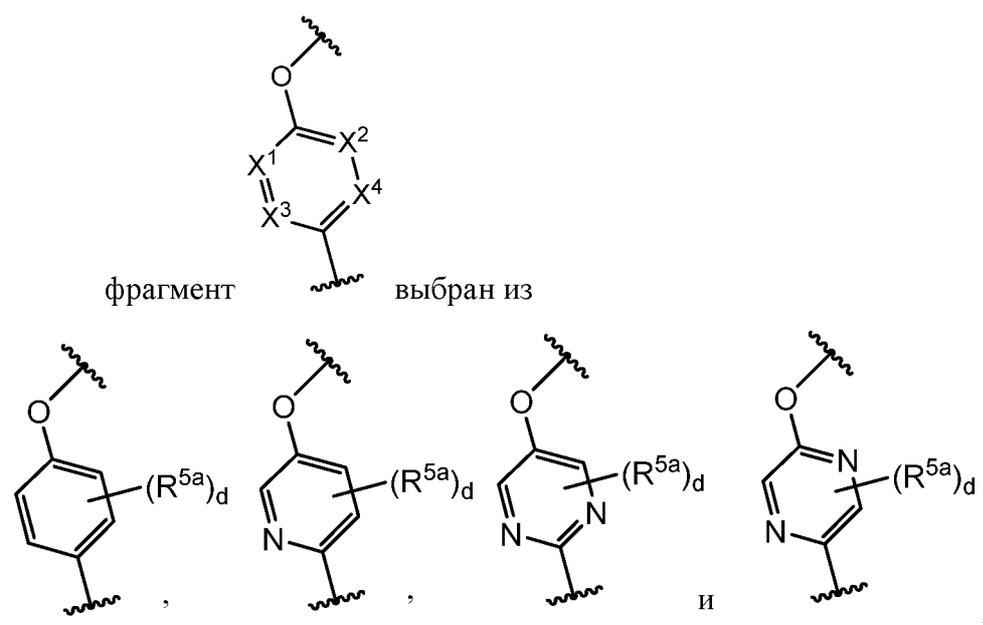
$n$  равно 0 или 1; и

$R^1, R^2, n, R^3, R^4, R^6, m, X^1, X^2, X^3, X^4$  и  $Z$  являются такими, как определено в любом из п.п. 1-4.

6. Соединение по п. 5, в котором  $X^1$  представляет собой  $CR^5$ , где  $R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил.

7. Соединение по п. 5 или 6, в котором  $X^3$  представляет собой H.

8. Соединение по п. 5 или 6, в котором



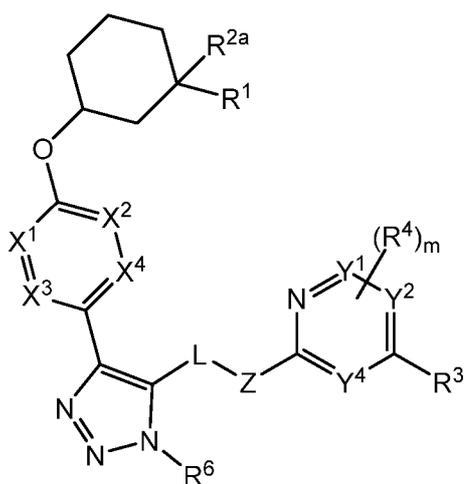
$R^{5a}$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

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

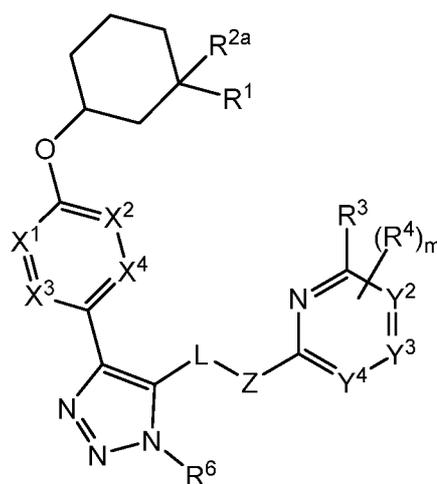
9. Соединение по любому из п.п. 5-8, в котором  $f$  равно 0 или 1.

10. Соединение по любому из п.п. 5-9, в котором  $R^{8a}$  или  $R^{8b}$  представляет собой водород.

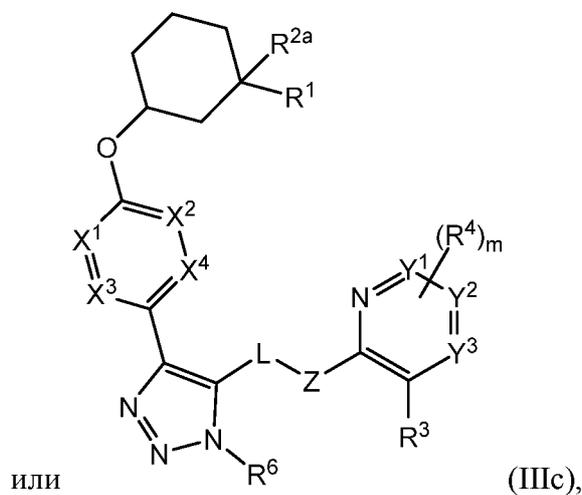
11. Соединение по любому из п.п. 5-10, в котором  $R^1$  представляет собой  $CO_2H$ .
12. Соединение по любому из п.п. 5-11, в котором  $R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил.
13. Соединение по любому из п.п. 1-12, которое представлено формулой (IIIa), (IIIb) или (IIIc):



(IIIa),



(IIIb),



или

(IIIc),

$Y^1, Y^2$  и  $Y^3$  каждый независимо представляют собой N или CH;

L представляет собой ковалентную связь или  $CH_2$ ;

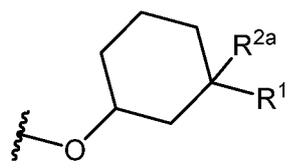
Z представляет собой  $CH_2, O$  или NH; при условии, что L и Z оба не являются  $CH_2$ ;

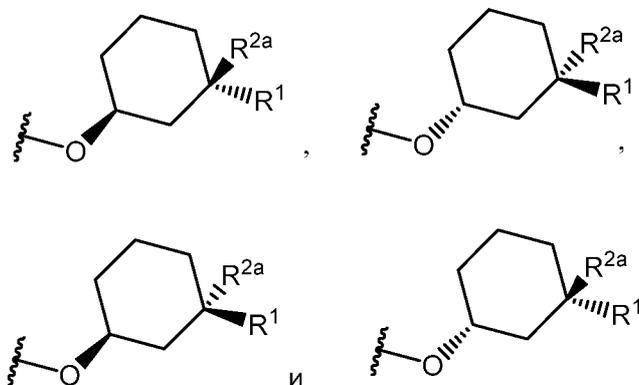
$R^{2a}$  представляет собой водород, хлор, фтор или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил; и

$R^1, R^3, R^4, R^6, m, X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  являются такими, как определено в любом из п.п.

1-12.

14. Соединение по п. 13, в котором фрагмент  выбран из



15. Соединение по п. 13 или 14, в котором  $R^1$  представляет собой  $CO_2H$ .

16. Соединение по любому из п.п. 13-15, в котором

$X^1$  представляет собой  $CR^5$ ;

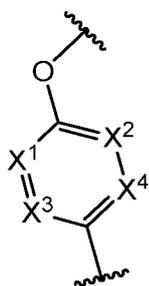
$X^2$  представляет собой N или CH;

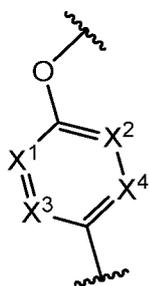
$X^3$  представляет собой N; и

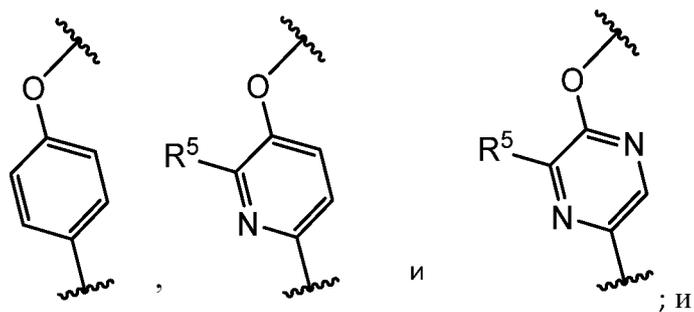
$X^4$  представляет собой N или CH; и

$R^5$  представляет собой водород, галоген, циано,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или алкокси.

17. Соединение по любому из п.п. 13-16, в котором

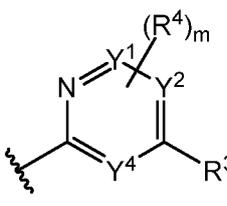


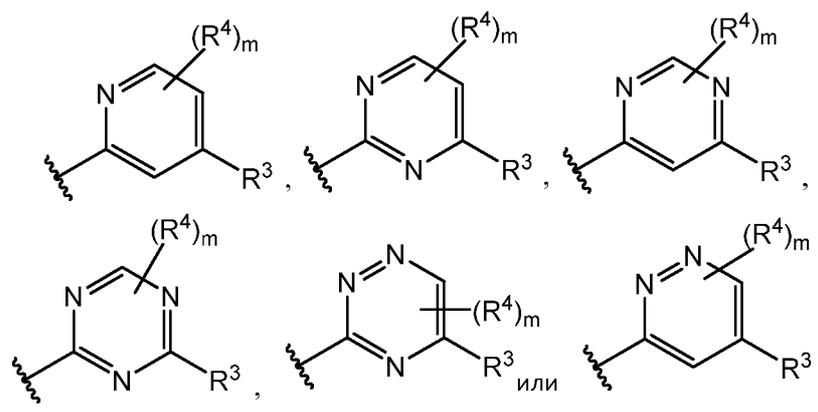
фрагмент  выбран из



$R^5$  представляет собой водород, метил или этил.

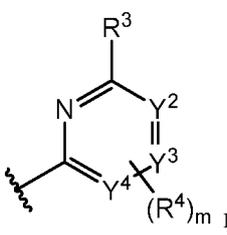
18. Соединение по любому из п.п. 12-17, в котором

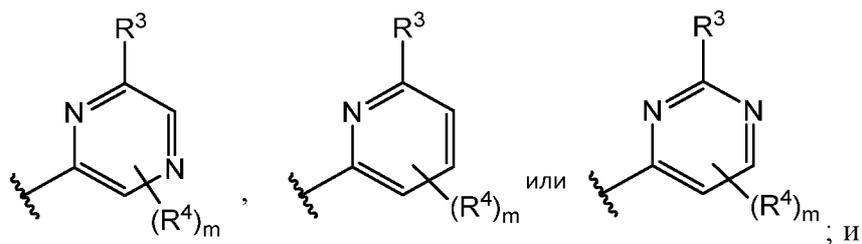
фрагмент  представляет собой



$m$  равно 0 или 1.

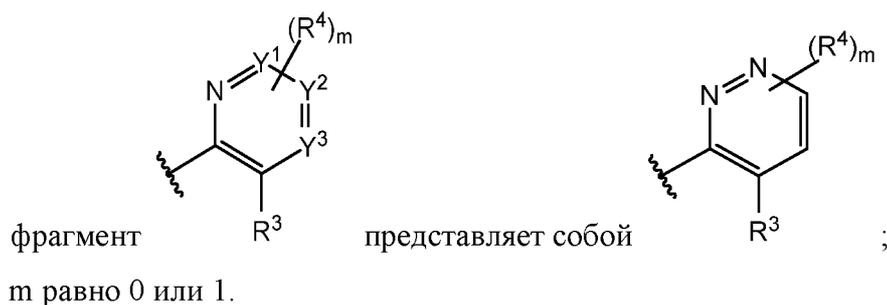
19. Соединение по любому из п.п. 12-17, в котором

фрагмент  представляет собой



$m$  равно 0 или 1.

20. Соединение по любому из п.п. 12-17, в котором



21. Соединение по любому из п.п. 12-20, в котором

$R^3$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $C_{1-6}$ -гетероалкил, от 6- до 10-членный арил, арилалкил, от 5- до 10-членный гетероарил, гетероарилалкил, от 3- до 8-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, от 4- до 8-членный гетероцикл или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл и  $R^a$ , сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 5  $R^d$ ;

$R^a$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ -алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксилалкила, галогеналкоксилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоцикла, карбоциклилалкила, гетероцикла и гетероциклилалкила;

$R^b$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^a$ ;

$R^c$  каждый независимо представляет собой  $R^b$ ; или альтернативно, два  $R^c$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 7-членный гетероцикл;

$R^d$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $R^a$ , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксилалкокси, галогеналкиламино, алкоксилалкиламино, галогеналкоксилалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  и  $-NR^cR^c$ ; или альтернативно, один или два  $R^d$  на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к которым присоединен  $R^d$ , образуют циклический или мостиковый фрагмент.

m равно 0, 1 или 2; и

$R^4$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или галогеналкокси.

22. Соединение по любому из п.п. 12-21, в котором

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, дейтерированный  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, от 4 до 6-членный гетероциклил, фенил, (5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S),  $-(C_{1-3}$ -алкилен)-( $C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-O-(C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-O-($ от 4 до 6-членный гетероциклил),  $-O$ -фенил,  $-O-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-O-(C_{1-3}$ -алкилен)-( $C_{3-6}$ -циклоалкил),  $-NH-(C_{1-3}$ -алкилен)-(фенил),  $-NH$ -алкил,  $-NH$ -галогеналкил,  $-NH$ -фенил,  $-NH$ -циклоалкил и  $-N($ алкил) $_2$ ; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо замещен от 0 до 3  $R^d$ ; и

$R^d$  представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или от 4 до 6-членный гетероциклил.

23. Соединение по п. 1, которое выбрано из любого из примеров, как описано в описании, или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из п.п. 1-23 или их стереоизомер, таутомер или их фармацевтически приемлемую соль или сольват; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

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

26. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из п.п. 1-23 или фармацевтическая композиция

по п. 24 для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции рецептора лизофосфатидной кислоты-1 (LPA1).

27. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 26, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз или воспалительные расстройства.

28. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 27, где патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, сердца, глаз или поджелудочной железы.

29. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 26, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), хроническую болезнь почек, диабетическую болезнь почек и системный склероз.

30. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 27, где злокачественное заболевание представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы.

31. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция по п. 24 для применения в лечении фиброза у млекопитающего, нуждающегося в этом.

32. Соединение или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 31, где фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

33. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция по п. 24 для применения в лечении фиброза легких (идиопатический легочный фиброз), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), фиброза почек, острого повреждении почек, хронического заболевания почек, фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака простаты, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, колоректального рака, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза, раковой боли, метастазирования опухоли, отторжения органа трансплантата, склеродермии, фиброза глаз, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, сосудистого заболевания коллагена, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, нуждающегося в этом.