

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091505** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.22

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛАЗОЛЫ ЦИКЛОГЕКСИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ LPA

(31) **62/607,488**

(32) **2017.12.19**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/066123**

(87) **WO 2019/126094 2019.06.27**

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

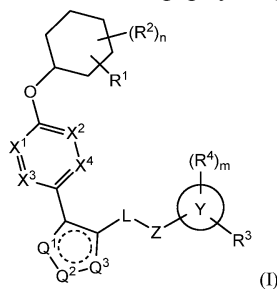
(72) Изобретатель:

**Ши Янь, Ченг Питер Тай Вах, Ван
Йинь, Ли Джун, Фэнг Тианан, Корт
Джеймс Р., Ши Джун, Чжанг Хао,
Кеннеди Лоуренс Дж., Тао Шивей (US)**

(74) Представитель:

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

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



или их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где все переменные определены в настоящем изобретении. Такие соединения представляют собой селективные ингибиторы рецептора LPA.

A1

202091505

202091505

A1

ТРИАЗОЛАЗОЛЫ ЦИКЛОГЕКСИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ

АНТАГОНИСТОВ LPA

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США № 62/607488, поданной 19 декабря 2017 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

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

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Лизофосфолипиды представляют собой мембранные биоактивные липидные медиаторы, среди которых одним из наиболее клинически значимых является лизофосфатидная кислота (LPA). LPA не является одним молекулярным объектом, а представляет собой набор эндогенных структурных вариантов с жирными кислотами различной длины и степени насыщения (Fujiwara et al., *J Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050). Структурный остов LPA происходит из фосфолипидов на основе глицерина, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидная кислота (PA).

LPA представляют собой биологически активные липиды (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути путем связывания с тем же классом связанных с 7-трансмембранным доменом G-белка (GPCR) рецепторов (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling u 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 обозначают как LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ и LPA₆ (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 прокариотических клетках, но только недавно выяснили, что LPA служат в качестве сигнальных молекул, которые быстро продуцируются и высвобождаются активированными клетками, особенно тромбоцитами, для воздействия на целевые клетки, посредством действия на специфические рецепторы клеточной поверхности (см., например,

Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, 26, 870-881, и van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, **2003**, 31, 1209-1212). Помимо синтеза и процессинга до более сложных фосфолипидов в эндоплазматическом ретикулуме LPA могут быть получены путем гидролиза ранее существовавших фосфолипидов после активации клеток; например, положение sn-2, как правило, не содержит остатка жирной кислоты из-за деацилирования, оставляя только гидроксил sn-1, этерифицированный до жирной кислоты. Более того, ключевой фермент в производстве LPA, аутоаксин (lysoPLD/NPP2), может представлять собой продукт онкогена, так как многие типы опухолей вызывают повышение аутоаксина (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), в том числе 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 миграции клеток и ретракции аксонов нервных клеток, закрытия межклеточного щелевого контакта и даже хемотаксиса слизевиков (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, **2002**, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). Объем знаний о биологии LPA продолжает расти, поскольку все больше и больше клеточных систем исследуют на способность к реакции на LPA. Например, в настоящее время известно, что в дополнение к стимулированию роста и пролиферации клеток LPA способствуют клеточному натяжению и связыванию фибронектина клеточной поверхности, что представляет важные явления в заживлении и регенерации раны (Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, 26, 870-881). Недавно LPA также была приписана антиапоптотическая активность, а также недавно сообщали о том, что PPAR γ представляет собой рецептор/мишень для LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 14656-14662).

Фиброз представляет собой результат неконтролируемого процесса заживления тканей, приводящего к чрезмерному накоплению и недостаточной резорбции внеклеточного матрикса (ECM), что в конечном итоге приводит к недостаточности рецепторов (Rockey, D. C., et al., *New Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1138-1149). Недавно сообщали о том, что рецептор LPA $_1$ был надэкспрессирован у больных с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Мыши с нокаутом рецептора LPA $_1$ были защищены от провоцированного блеомицином легочного фиброза (Tager et al., *Nature Med.*, **2008**, 14, 45-54). В 26-недельном клиническом испытании показали, что антагонист LPA $_1$ BMS-986020 существенно уменьшает скорость снижения FVC (форсированной жизненной емкости) у больных IPF (Palmer et al., *Chest*, **2018**, 154, 1061-1069). Показали, что ингибиторы пути LPA (например,

антагонист LPA₁) являются химиопрофилактическими противофиброзными средствами в лечении печеночноклеточной карциномы на крысиной модели (Nakagawa et al., Cancer Cell, 2016, 30, 879-890).

Таким образом, антагонистическое взаимодействие с рецептором LPA₁ может быть применимо для лечения фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, почечный фиброз, фиброз артерий, и системного склероза и, следовательно, заболеваний, которые возникают в результате фиброза (фиброз легких - идиопатический легочный фиброз [IPF], фиброз печени - неалкогольный стеатогепатит [NASH], почечный фиброз - диабетическая нефропатия, системный склероз - склеродермия и т. д.).

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным триазольным соединениям, в том числе к их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, или сольватам, которые могут быть применимы в качестве антагонистов против одного или нескольких рецепторов лизофосфатидной кислоты (LPA), особенно рецептора LPA₁.

Настоящее изобретение также относится к процессам и промежуточным соединениям для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы при лечении состояний, в которых играет роль LPA.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в терапии.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для изготовления медикамента для лечения состояния, при котором полезно ингибирование физиологической активности LPA, например, заболеваний, в которых рецептор LPA участвует, вовлекается в этиологию или патологию заболевания или иным образом связан по меньшей мере с одним симптомом заболевания.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза органов (печени, почек, легких, сердца и т. п., а также кожи), заболеваний печени (острый гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, неалкогольный стеатогепатит (NASH), гиподисфункция печени, нарушение кровотока в печени и т. п.), пролиферативного заболевания клеток [рак (солидная опухоль, метастазы солидной опухоли, сосудистая

фиброма, миелома, множественная миелома, саркома Капоши, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и т. п.), а также инвазивные метастазы раковой клетки и т. п.], воспалительных заболеваний (псориаз, нефропатия, пневмония и т. п.), заболеваний желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальная секреция поджелудочной железы и т. п.), заболевания почек, связанного с мочевыводящим трактом заболевания (доброкачественная гиперплазия предстательной железы или симптомы, связанные с невропатическим заболеванием мочевого пузыря, опухолью спинного мозга, грыжей межпозвоночного диска, стенозом позвоночного канала, симптомы, возникающие при сахарном диабете, заболеваниях нижних мочевыводящих путей (обструкция нижних мочевыводящих путей и т. п.), воспалительное заболевание нижних мочевыводящих путей, дизурия, частое мочеиспускание и т. п.), заболевания поджелудочной железы, аномального связанного с ангиогенезом заболевания (артериальная обструкция и т. п.), склеродермии, связанного с головным мозгом заболевания (ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг и т. п.), невропатической боли, периферической невропатии и т. п., заболевания глаз (возрастная макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцующийся пемфигонд, рубцевание после фильтрующей хирургической операции по поводу глаукомы и т. п.).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, нарушений или состояний, при которых активация по меньшей мере одного рецептора LPA с помощью LPA обуславливает симптоматику или прогрессирование заболевания, нарушения или состояния. Эти заболевания, нарушения или состояния могут быть обусловлены одной или несколькими из генетических, ятрогенных, иммунологических, инфекционных, метаболических, онкологических, токсических, хирургических и/или травматических этиологий.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения почечного фиброза, легочного фиброза, фиброза печени, фиброза артерий и системного склероза, предусматривающему введение больному, нуждающемуся в таком лечении, соединения в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам, соединениям, фармацевтическим композициям и медикаментам, описываемым в настоящем документе, которые содержат антагонисты рецепторов LPA, особенно антагонисты LPA1.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут использоваться отдельно, в сочетании с другими соединениями по настоящему изобретению или в

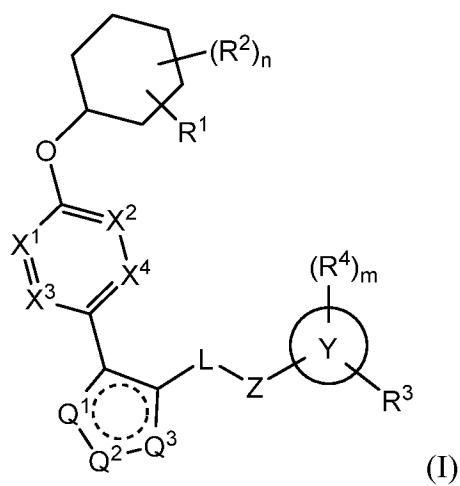
сочетании с одним или несколькими, предпочтительно от одного до двух, другими средствами.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены в развернутом виде по мере изложения настоящего раскрытия.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Соединения настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к, *inter alia*, соединениям формулы (I):



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

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

один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой NR^6 и другие два представляют собой N; и пунктирное кольцо означает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

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

кольцо Y представляет собой азольный фрагмент или 5-членный гетероцикл, который содержит один атом азота (как часть кольца) и по меньшей мере один другой гетероатом (как часть кольца), выбранный из азота, кислорода и серы; и термин «азол» относится к 5-членному гетероарилу, содержащему один атом азота (как часть кольца) и по меньшей мере один другой гетероатом (как часть кольца), выбранный из азота, кислорода и серы;

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, 4-6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил,

гидроксиалкил, аминалкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил или галогеналкокси;

n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина, 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_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гетероалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, гетероарилалкил, 3-8-членный карбоцикл, замещенный 0 - 1 $=CH_2$, карбоциклиалкил, 4-8-членный гетероцикл или гетероциклиалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл и R^a , сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 5 R^d ;

R^a выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтерированного алкила (полностью или частично дейтерированного), галогеналкила, гидроксилалкила, аминалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклиалкила, гетероциклила и гетероциклиалкила;

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 4-7-членный гетероцикл;

R^d каждый независимо выбран из R^a , алкокси, галогеналкокси, алкиламина, циклоалкиламина, гетероциклиламина, галогеналкила, гидроксилалкила, аминалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламина, алкоксиалкиламина, галогеналкоксиалкиламина, ариламина, аралкиламина, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амина, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$; или альтернативно один или два R^d на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомами, к которым R^d присоединен, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями;

R^4 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, циано, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{1-4} алкокси, оксо ($=O$) или имино ($=NH$); или альтернативно R^3 и R^4 , взятые вместе с

атомами, к которым присоединены, образуют циклический фрагмент (карбоциклил или гетероциклил);

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;

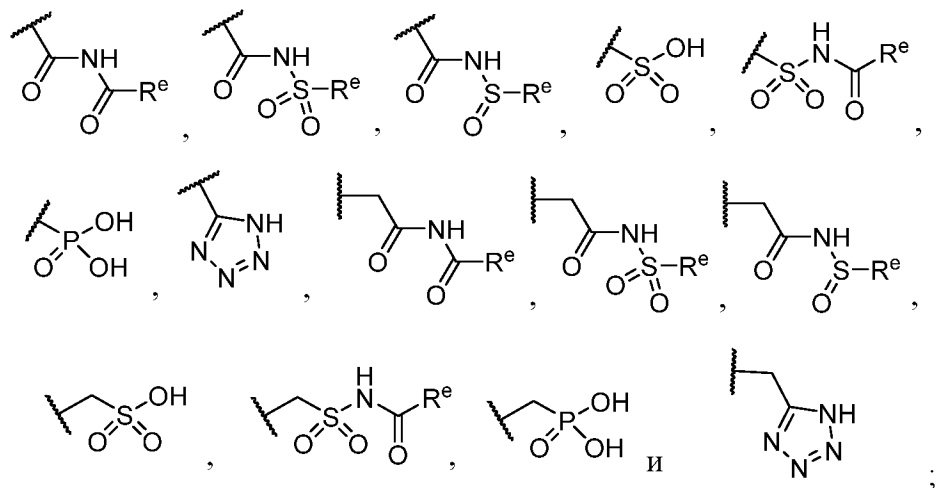
R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

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

R^{8a} представляет собой водород, галоген, 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;

R^{11a} и R^{11b} каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^{12a} представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^{12b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

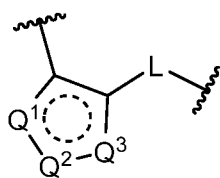
Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) R^3 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$,

$-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный), C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гетероалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, гетероарилалкил, 3-8-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, 4-8-членный гетероцикл или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл и R^a , сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 5 R^d .

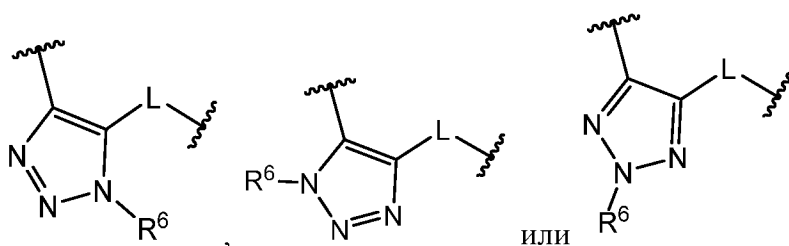
Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) X^2 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил (например, метил).

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (I) R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

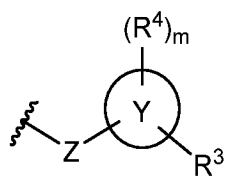
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (I)



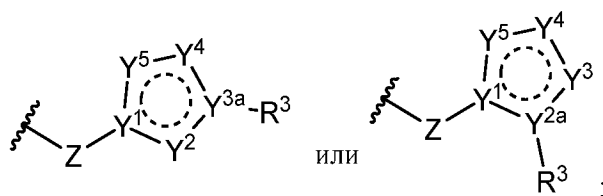
фрагмент представляет собой



Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (I)



фрагмент представляет собой



Y^1 , Y^{2a} и Y^{3a} каждый независимо выбран из C или N; и пунктирное кольцо означает необязательные связи; где 5-членное кольцо, образованное при помощи (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5), может быть или ароматическим, или неароматическим;

Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из C, CR^{4a} , N, NR^{4b} , S или O; при условии, что (1) по меньшей мере один из (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой N или NR^{4b} и (2) по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой C или CR^{4a} ;

R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, оксо, имино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{1-4} алкокси; и

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (I)

R^3 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^c$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} гетероалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, гетероарилалкил, 3-8-членный карбоциклил, карбоциклилалкил, 4-8-членный гетероциклил или гетероциклилалкил; где алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоциклил, гетероциклил и R^a , сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 5 R^d ,

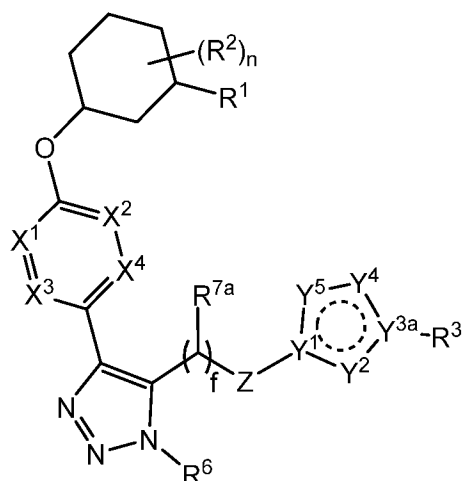
R^a выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

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

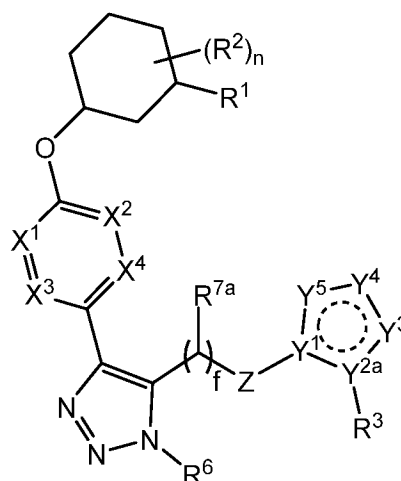
R^c каждый независимо представляет собой R^b ; или альтернативно два R^c , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил;

R^d каждый независимо выбран из R^a , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, 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 R^d присоединен, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (I) соединение представлено формулой (IIa) или (IIb):



(IIa) или



(IIb),

Y^1 , Y^{2a} и Y^{3a} каждый независимо выбран из C или N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из C, CR^{4a} , N, NR^{4b} , S или O; при условии, что по меньшей мере один из (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой N или NR^{4b} ; и пунктирное кольцо означает необязательные связи; где 5-членное кольцо, образованное при помощи (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5), может быть или ароматическим, или не ароматическим;

R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{1-4} алкокси, оксо или имино; или альтернативно, R^3 и R^{4a} , взятые вместе с атомами, к которым присоединены, образуют циклический фрагмент (или карбоциклил, или гетероциклил);

R^{12a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{12b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{7a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксильный алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

f представляет собой целое число 0, 1 или 2;

Z представляет собой CH_2 или NR^{8b} ; при условии, что если Z представляет собой NR^{8b} , Y^1 представляет собой C;

n представляет собой 0 или 1;

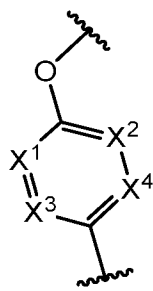
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^1 , R^2 , n , R^3 , R^6 , R^{8b} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены выше.

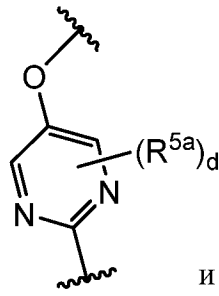
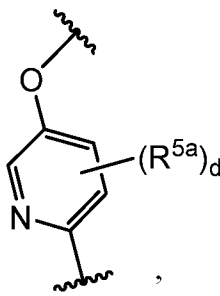
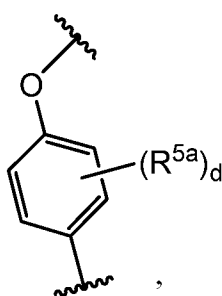
Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) X^1 представляет собой CR^5 , где R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) X^3 представляет собой N.

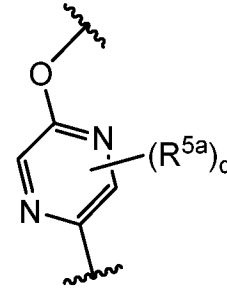
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)



фрагмент выбран из



и

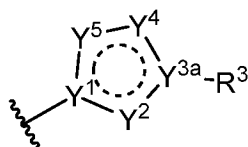


;

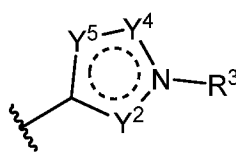
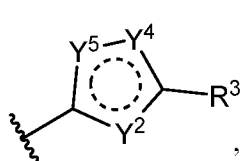
R^{5a} каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина, C_{1-6} алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

d представляет собой целое число 0, 1 или 2.

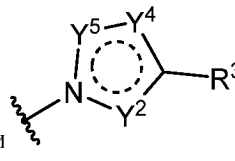
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)



фрагмент представляет собой



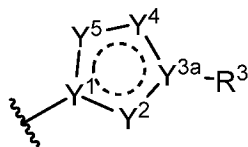
или



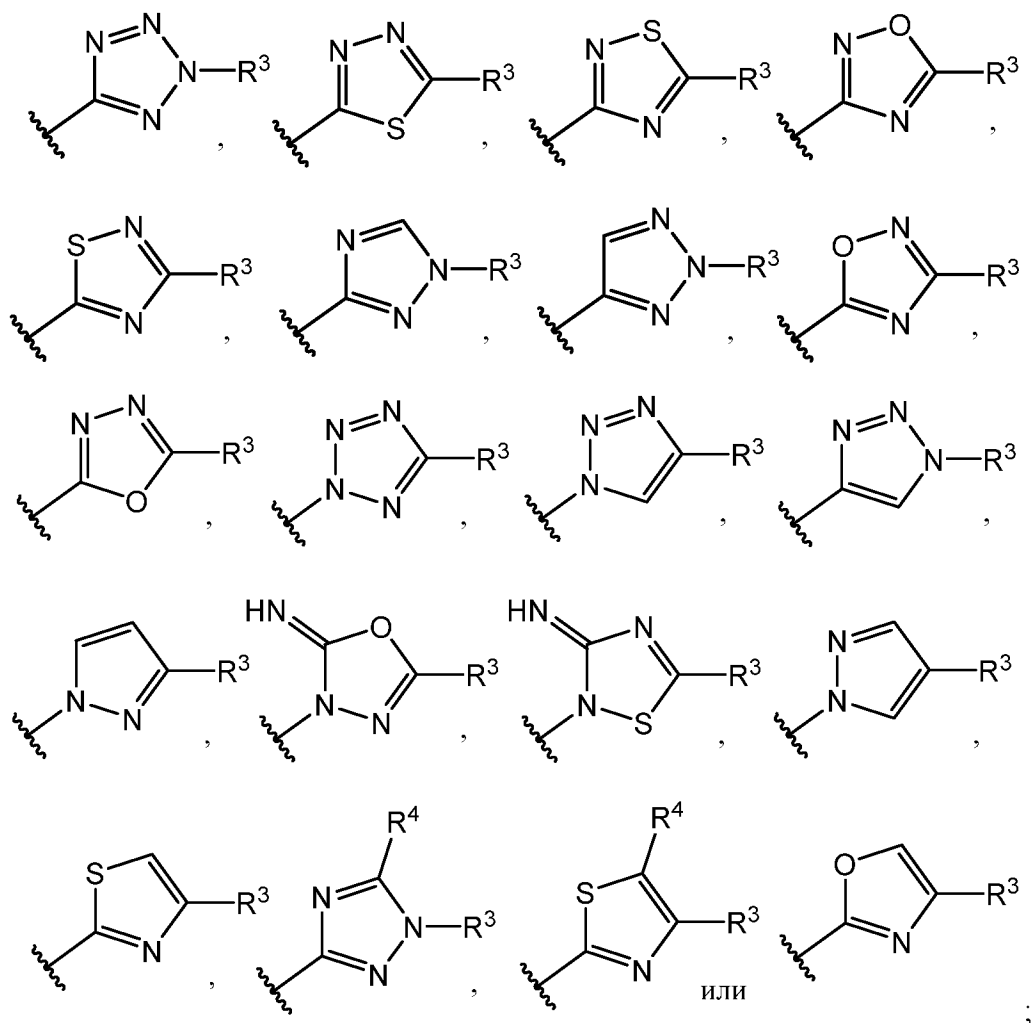
; и

Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, CR^{4a} , N, O или S.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)

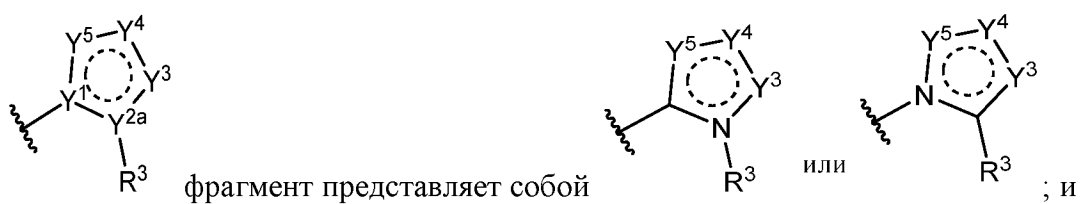


фрагмент представляет собой



R^4 представляет собой метил, Cl или F.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)



Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, N, O или S.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)



Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb)

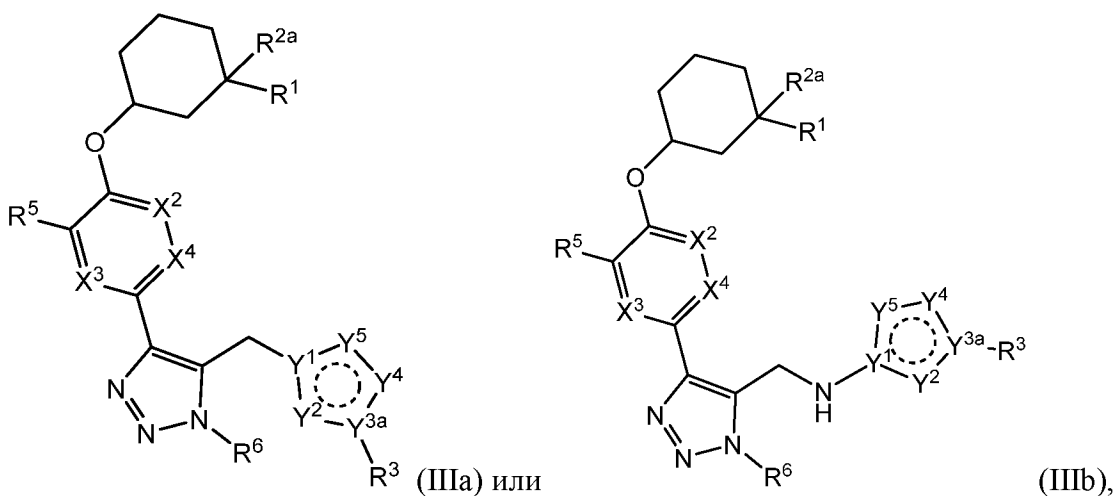


Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) R^{7a} представляет собой водород.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) R^1 представляет собой CO_2H .

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) R^2 представляет собой водород.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIa) или (IIb) соединение представлено формулой (IIIa) или (IIIb):



Y^1 и Y^{3a} каждый независимо выбран из C или N;

Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из C, CR^{4a} , N, S или O; при условии, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5 представляет собой N или NR^{4b} ; и пунктирное кольцо означает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил или C_{1-4} алкокси;

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

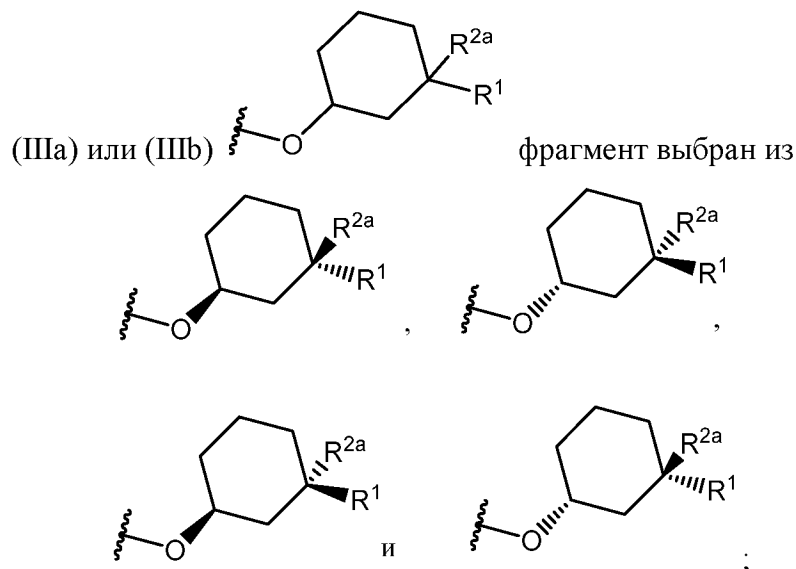
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил (например, метил); и

R^1 , R^3 , X^2 , X^3 и X^4 определены выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb) два R^d , если присоединены к циклоалкилу или гетероциклилу, взятые вместе с атомами, к которым присоединены, образуют фрагмент с мостиковыми связями.

Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb) R^3 и R^{4a} , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют моноциклический или бициклический фрагмент. Согласно одному варианту осуществления бициклический фрагмент представляет собой гетероцикл.

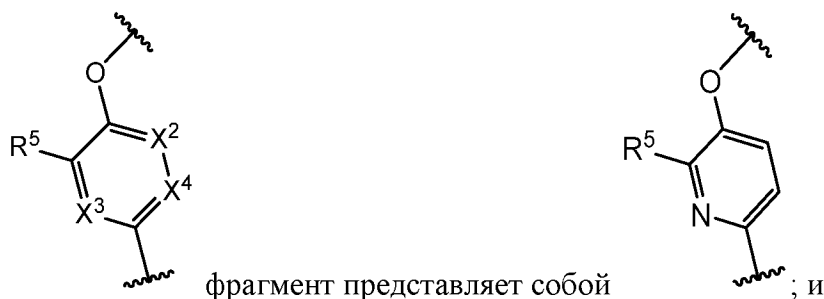
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы



где клиновидные линии представляют собой связи, обращенные к смотрящему, а пунктирные линии представляют собой связи, обращенные от смотрящего.

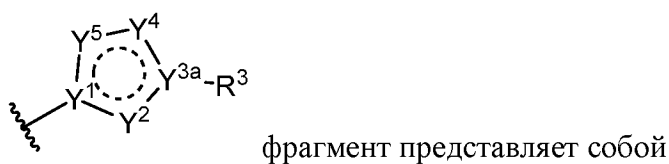
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb) R^1 представляет собой CO_2H .

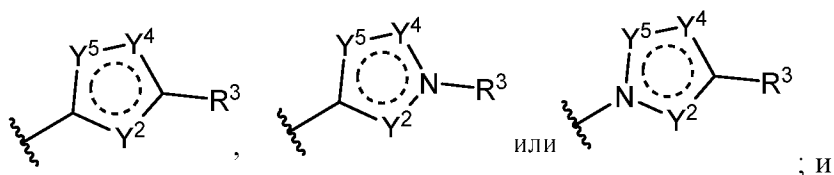
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb)



R^5 представляет собой водород, метил или этил.

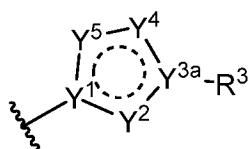
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb)



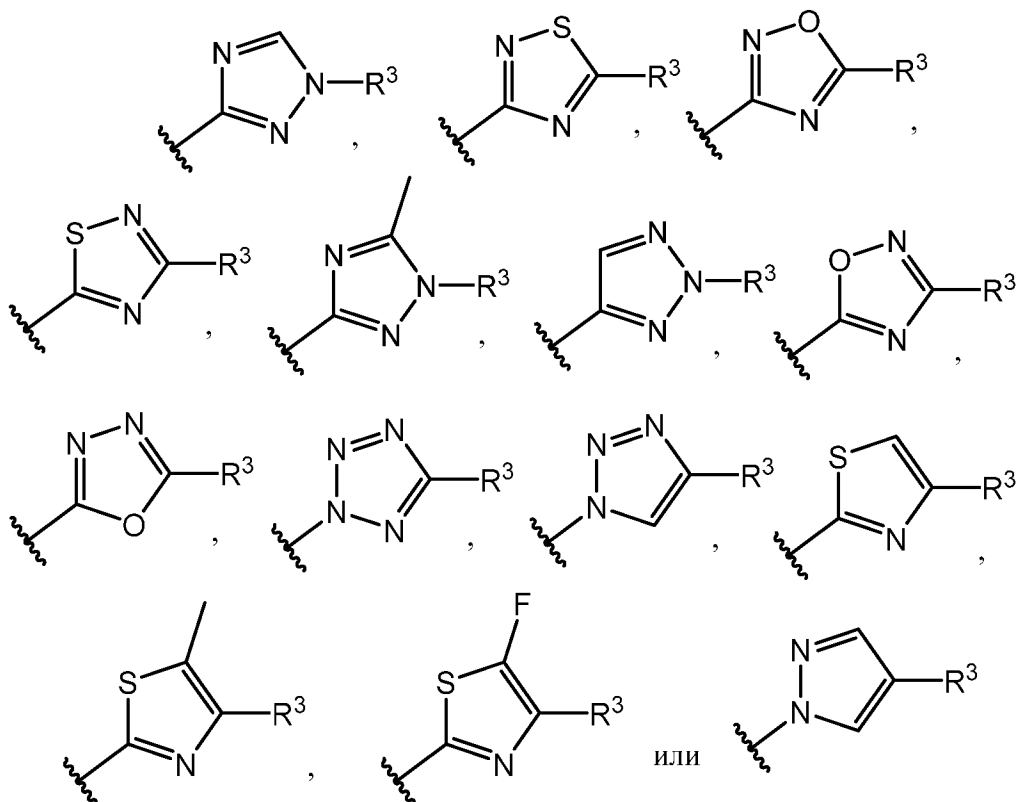


Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, N, O или S.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb)



фрагмент представляет собой



Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb)

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

R^a выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, аминопалкила, алкоксипалкила, галогеналкоксипалкила, арила, арилалкила,

гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила 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 4-7-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, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амино, 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 R^d присоединен, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями.

Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb) 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, $-S-(C_{1-6}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл, фенил, (5 или 6-членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(C_{3-6} циклоалкил), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(4-6-членный гетероцикл), $-O-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O-(4-6-членный гетероцикл)$, $-O-фенил$, $-O-(5$ или 6-членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S), $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-(C_{3-6} циклоалкил), $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-NH-(C_{1-6}$ алкил), $-NH-(C_{1-6}$ галогеналкил), $-NH-фенил$, $-NH-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-(C_{3-6} циклоалкил) и $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил, сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 3 R^d ; R^d представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл; R^{4a} представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил или C_{1-4} алкокси; и R^{4b} представляет собой водород.

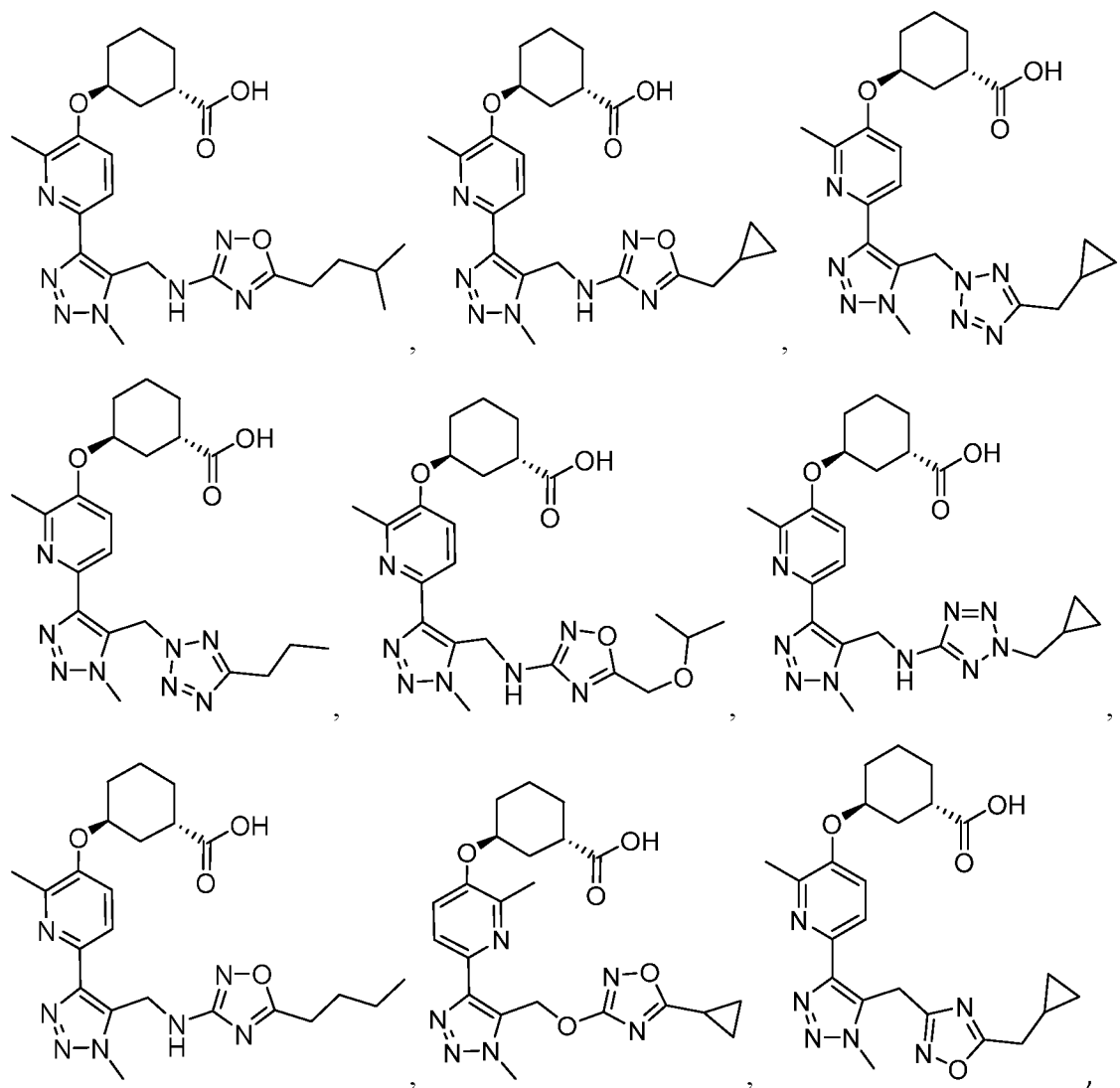
Согласно одному из предыдущих вариантов осуществления соединения формулы (IIIa) или (IIIb) R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, дейтерированный C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-S-(C_{1-6}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, фенил, пиридил, $-(C_{1-3}$ алкилен)-(C_{3-6} циклоалкил), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-O-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O-фенил$, $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-NH-(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил и пиридил, сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 3 R^d .

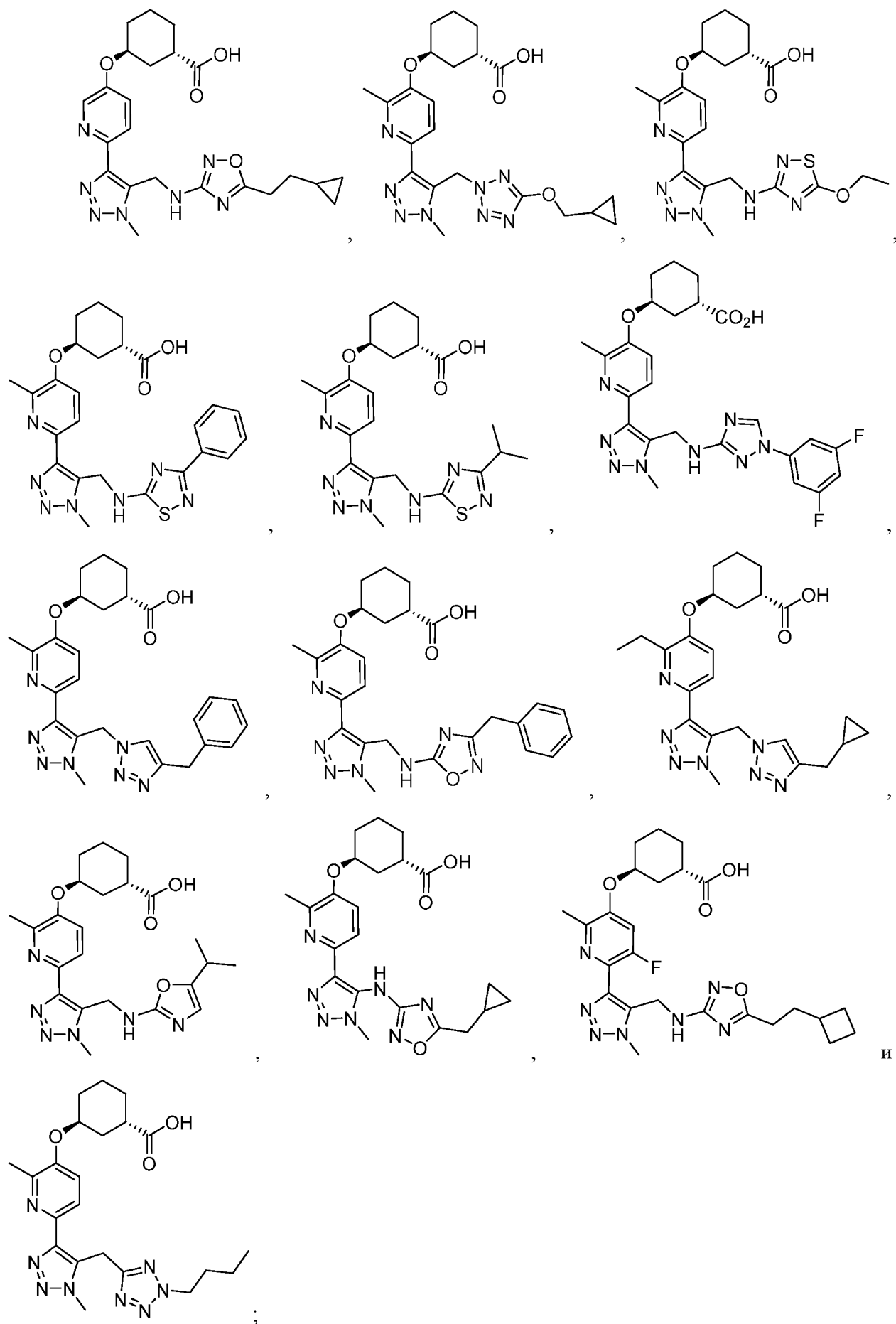
Согласно одному варианту настоящего изобретения соединение выбрано из любого из примеров, представленных в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из соединений примеров 1 – 412, представленных в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из соединений примеров 1 – 114, представленных в описании, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

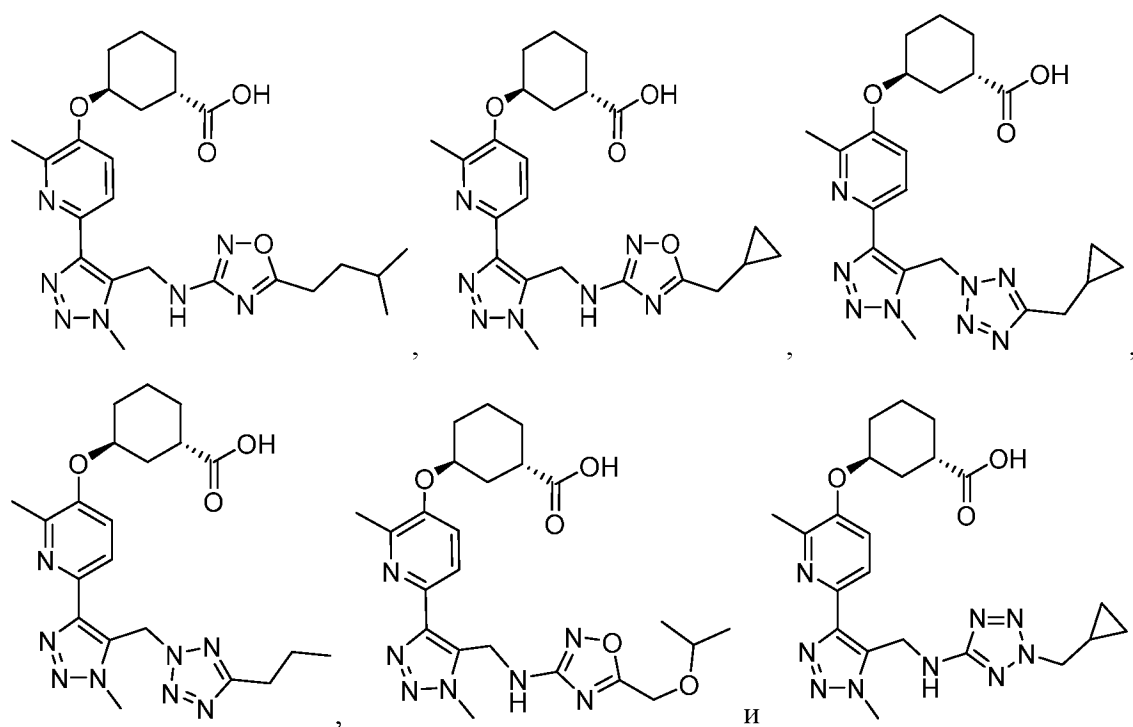
Согласно одному варианту настоящего изобретения соединение выбрано из:





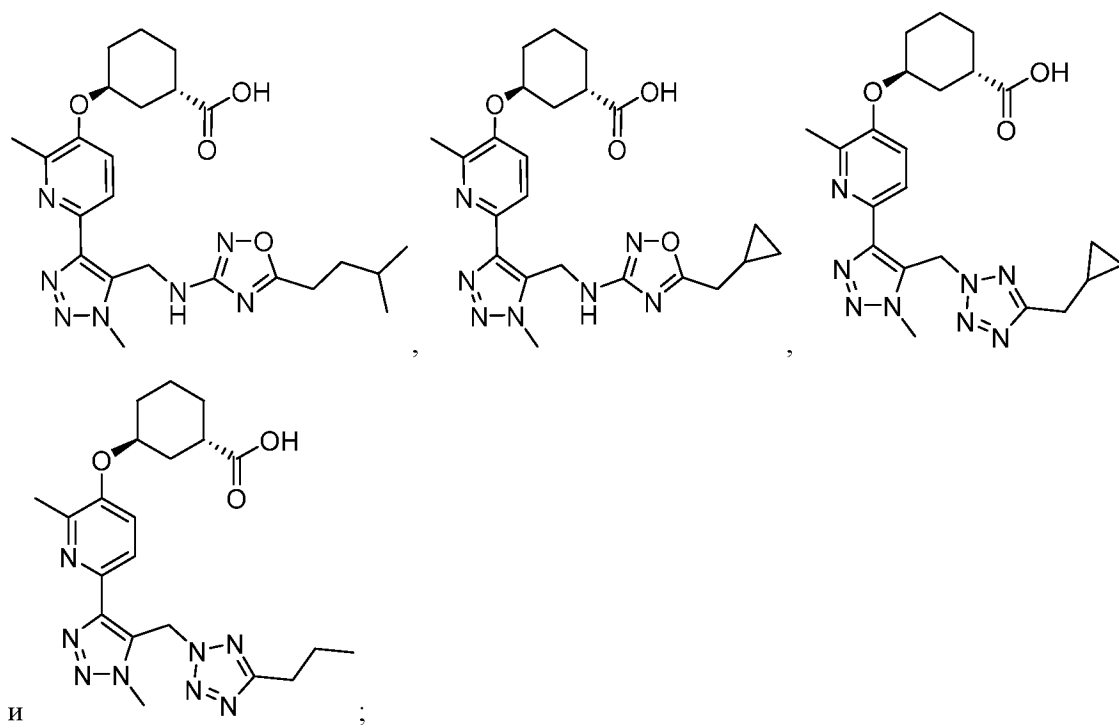
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение
выбрано из:



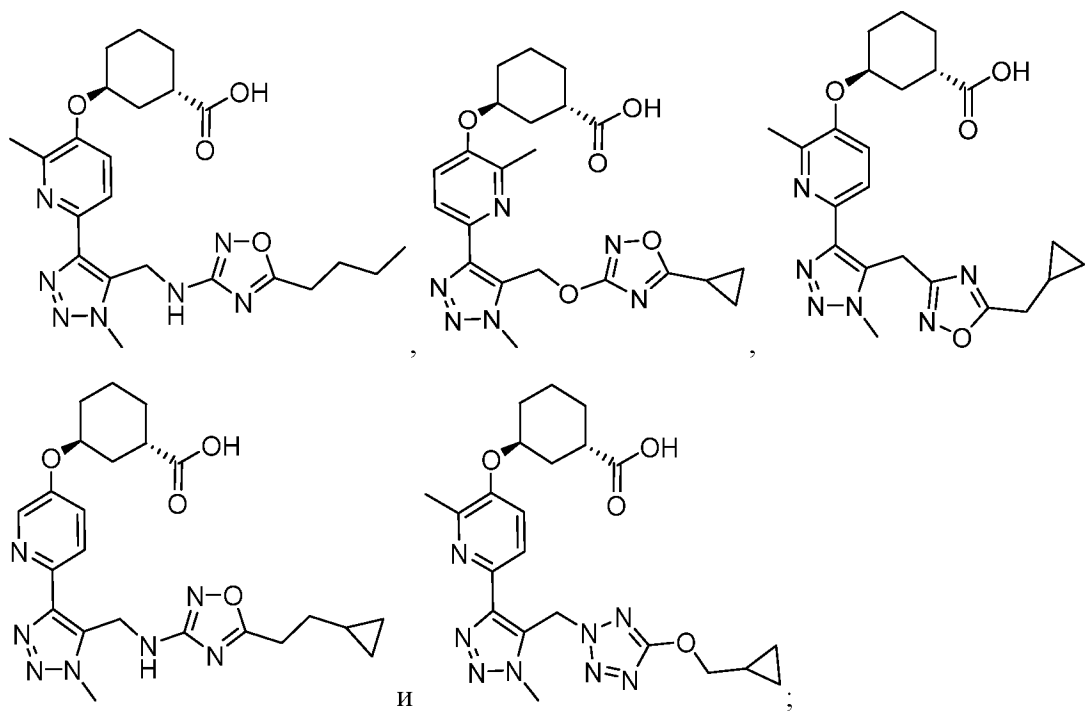
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение
выбрано из:



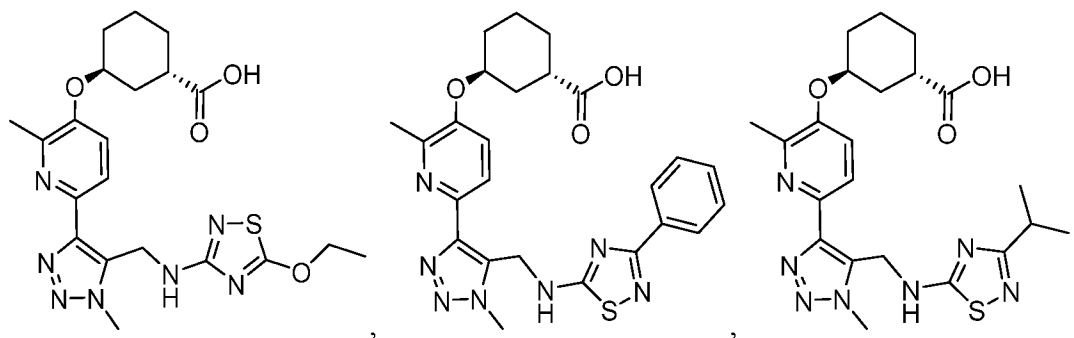
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

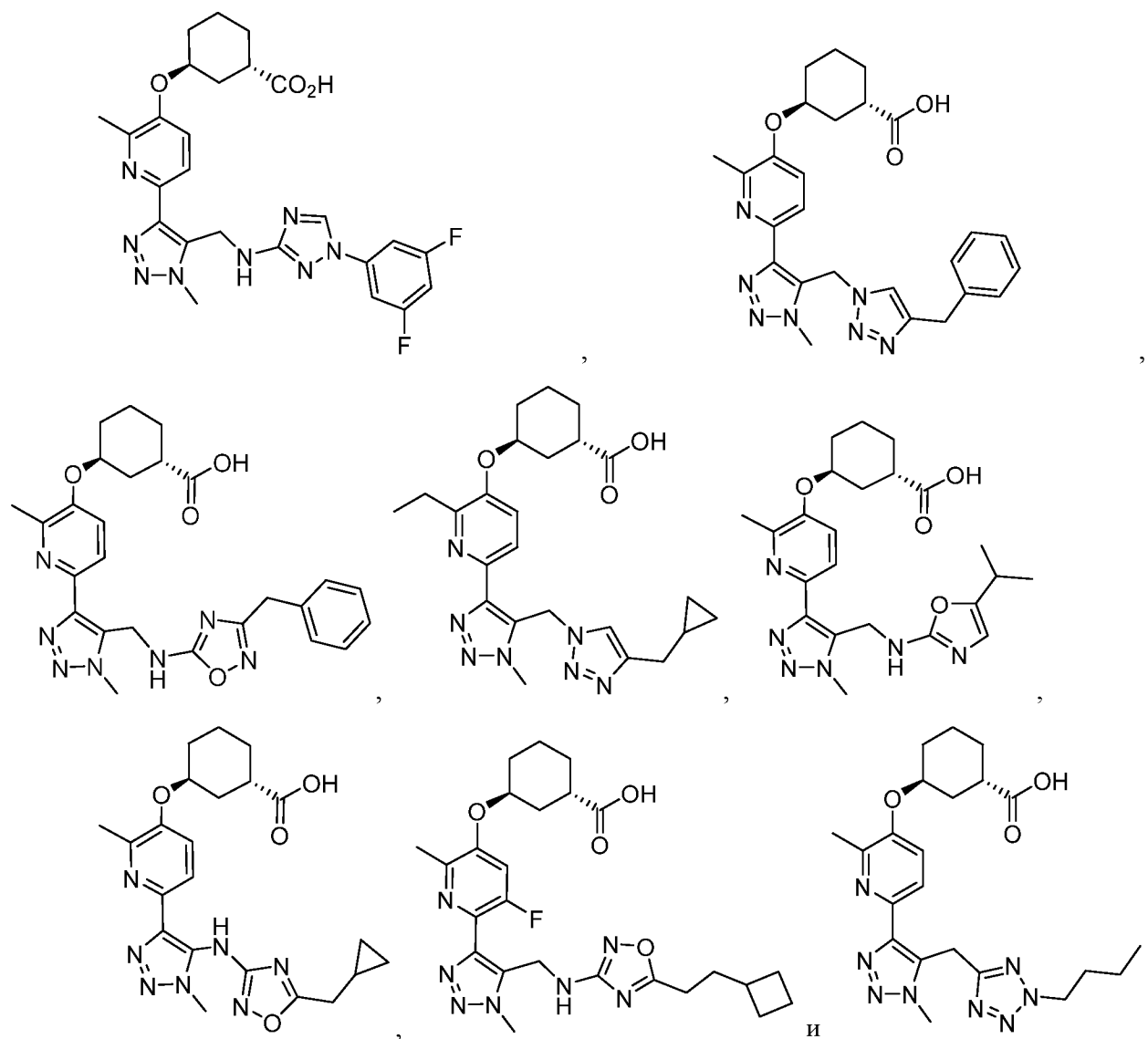
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение
выбрано из:

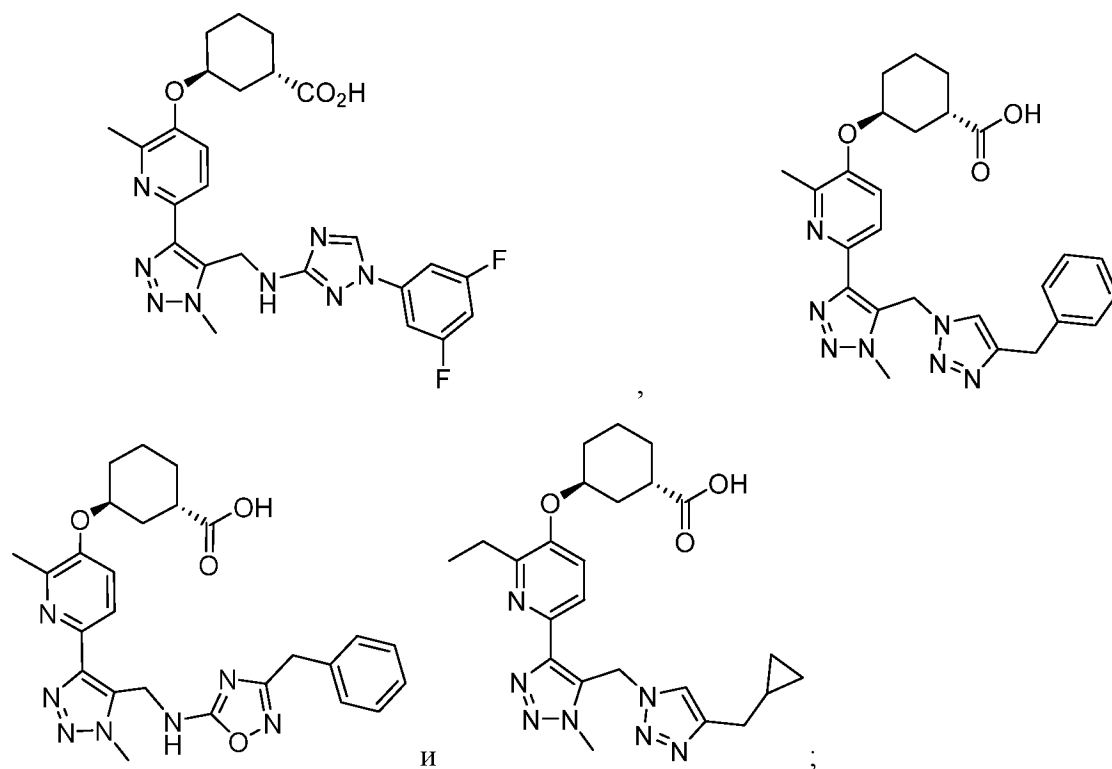


или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение
выбрано из:

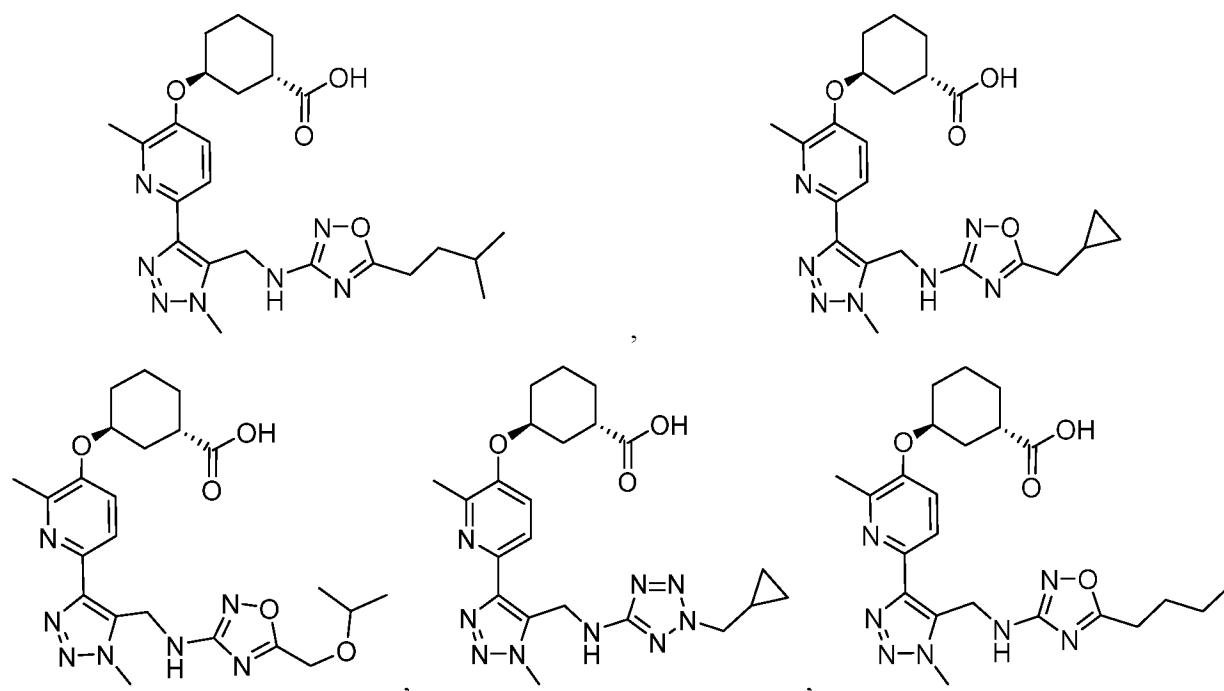


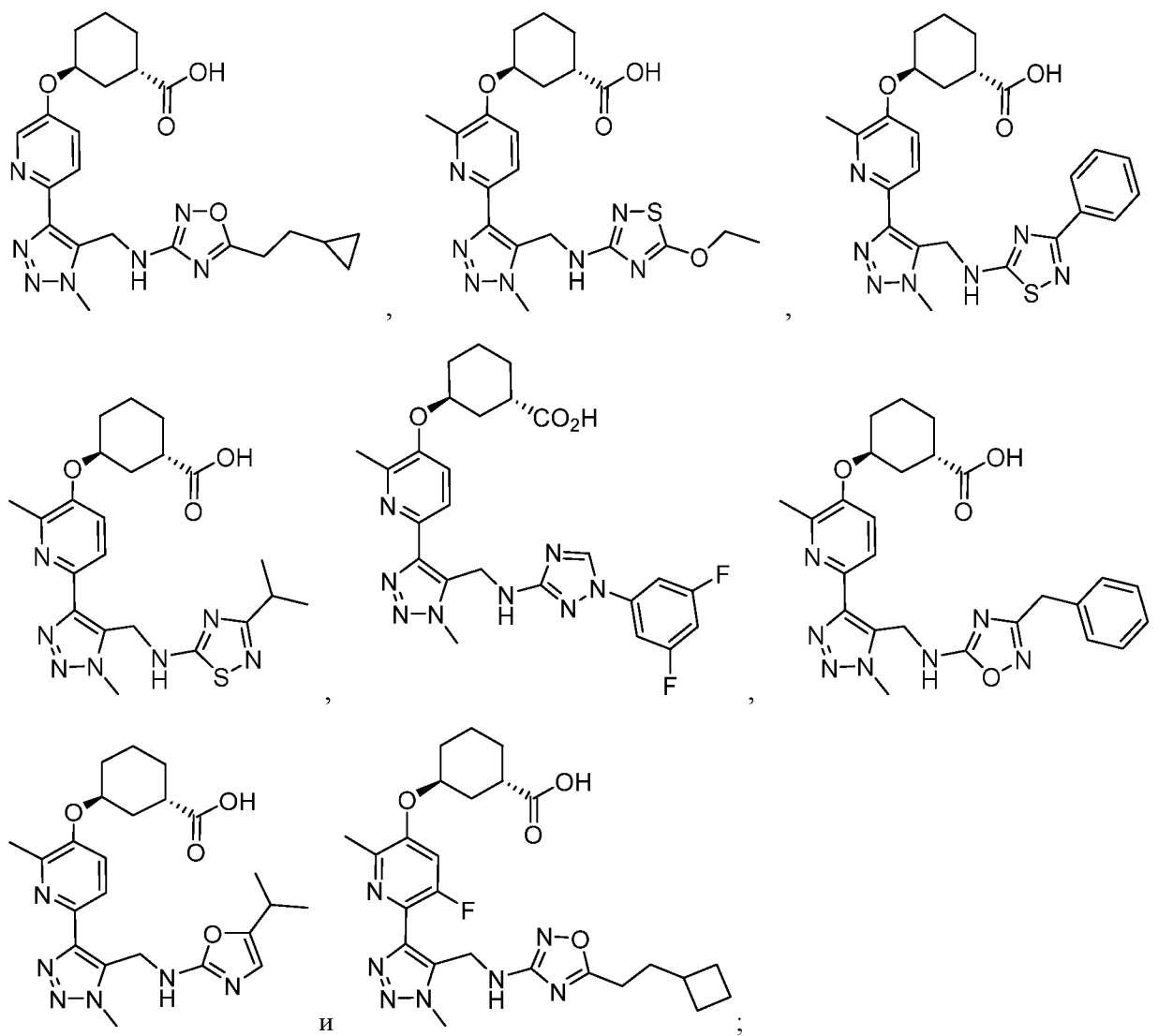




или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

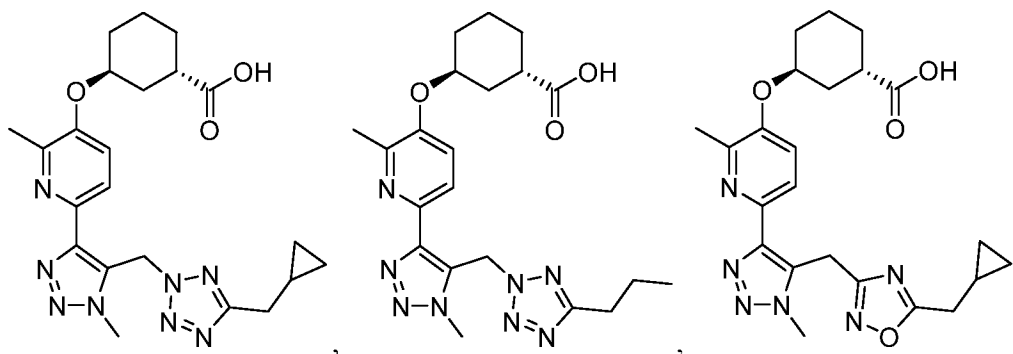
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

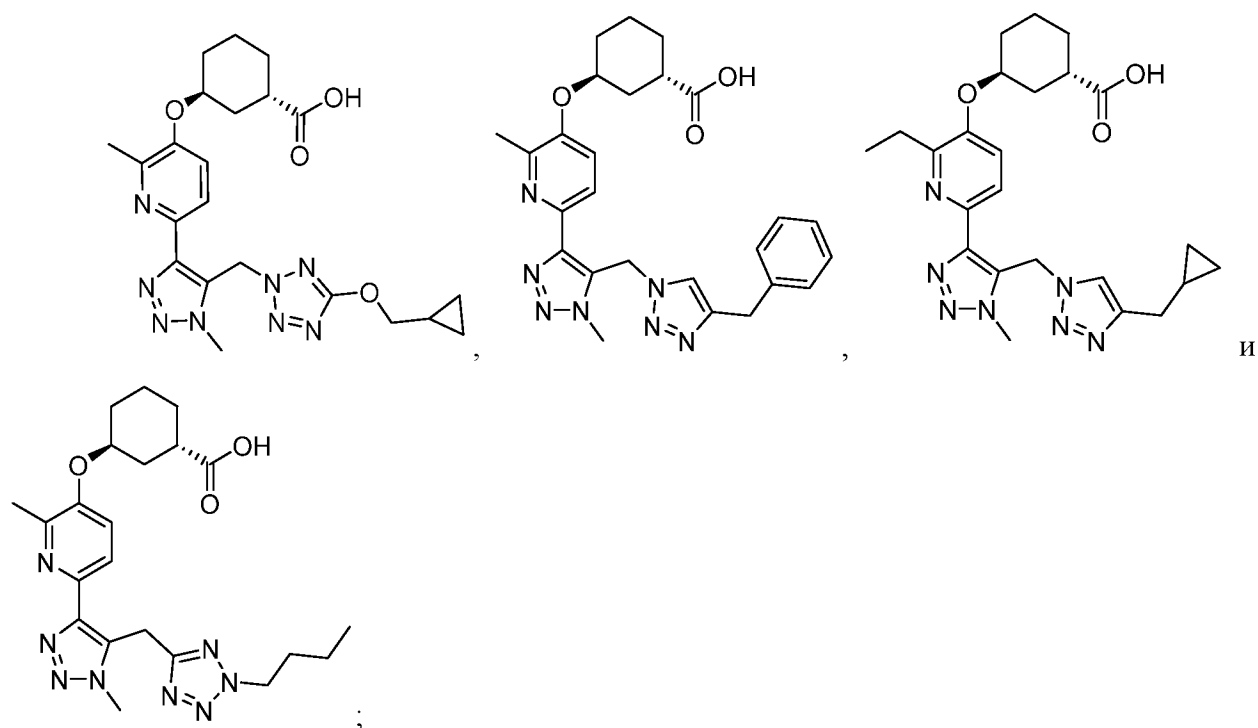




или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение
выбрано из:





или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 5000$ нМ с применением анализа с функциональным антагонистом LPA_1 ; согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 1000$ нМ; согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 500$ нМ; согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 200$ нМ; согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 100$ нМ; согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями $hLPA_1$ $IC_{50} \leq 50$ нМ.

II. Другие варианты осуществления настоящего изобретения

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом по меньшей мере одного рецептора LPA . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом LPA_1 . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом LPA_2 . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом LPA_3 .

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены соединения, выбранные из активных метаболитов, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов соединения формулы (I).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, включающей в себя по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к процессу получения соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно включающей в себя дополнительное(ые) терапевтическое(ие) средство(а).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, связанного с опосредованным рецептором LPA фиброзом, предусматривающему введение больному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в настоящем документе термин «больной» охватывает все виды млекопитающих.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора лизофосфатидной кислоты 1 (LPA₁), у больного, нуждающегося в таком лечении, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата больному. Согласно одному варианту осуществления способа заболевание, нарушение или состояние связано с патологическим фиброзом, отторжением трансплантата, раком, остеопорозом или воспалительными нарушениями. Согласно одному варианту осуществления способа патологический фиброз

является фиброзом легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз или поджелудочной железы. Согласно одному варианту осуществления способа заболевание, нарушение или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз. Согласно одному варианту осуществления способа рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполовой системы, органов головы, почки, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, органов шеи, слизистой оболочки ротовой или носовой полости, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстого кишечника, желудка, яичка или щитовидной железы.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза у млекопитающего, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Согласно одному варианту осуществления способа фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения легочного фиброза (идиопатического легочного фиброза), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), почечного фиброза, острого почечного повреждения, хронического заболевания почек, печеночного фиброза (неалкогольного стеатогепатита), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, рака кишечника, рака органов головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза, раковой боли, опухолевого метастазиса, отторжения трансплантированного органа, склеродермии, глазного фиброза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеноза сосудов, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

Используемый в настоящем документе термин «процесс лечения» или «лечение» означает лечение состояния заболевания у млекопитающего, в частности, у человека, и включает в себя (а) ингибирование состояние заболевания, т. е. задержку его развития; и/или (b) облегчение состояние заболевания, т. е. обеспечение регрессии состояния заболевания. Используемый в настоящем документе термин «процесс лечения» или «лечение» также включает в себя профилактическое лечение состояния заболевания для снижения, и/или минимизации риска, и/или снижения риска рецидива состояния заболевания путем введения больному терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Больные могут быть отобраны для профилактической терапии на основании факторов, которые, как известно, повышают риск клинического состояния заболевания по сравнению с общей популяцией. Для профилактического лечения условия клинического состояния заболевания могут присутствовать или могут еще не присутствовать. Профилактическое лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичную профилактику определяют как лечение для снижения или минимизации риска состояния заболевания у больного, у которого еще нет клинического состояния заболевания, тогда как вторичную профилактику определяют как минимизацию или снижение риска возврата или повторного возникновения того же или подобного клинического состояния заболевания.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует учитывать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления с целью описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует учитывать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления сам является независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления подлежит сочетанию с любыми и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия

По всему описанию и формуле изобретения представленная химическая формула или название должны охватывать все ее стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего

изобретения. Многие геометрические изомеры $C=C$ двойных связей, $C=N$ двойных связей, кольцевых систем и т. п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены 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. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены помощи расщепления рацемических форм или при помощи синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и полученные промежуточные соединения рассматривали как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены традиционными способами, например, при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получали или в свободной (нейтральной), или солевой форме. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При необходимости одна форма соединения может быть превращена 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 соли могут существовать во многих таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул перегруппированы последовательно. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Термин «стереоизомер» относится к изомерам одинакового строения, которые отличаются в расположении своих атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин «энантиомер» относится к одной из пар молекулярных соединений, которые являются зеркальными отображениями друг друга и не являются совпадающими при наложении. Термин «диастереомер» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отображениями. Термин «рацемат» или «рацемическая смесь» относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных соединений, причем композиция лишена оптической активности.

Символы «R» и «S» представляют конфигурацию заместителей вокруг хирального(ых) атома(ов) углерода. Изомерные описания «R» и «S» использовали, как описано в настоящем описании, для обозначения конфигурации(й) атома по отношению к

основной молекуле и предусмотрены для применения, как определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

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

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «алкил» или «алкилен» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Тогда как «алкил» означает моновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» означает бивалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, подразумевается, что «C₁ - C₁₀ алкил» или «C₁₋₁₀ алкил» включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Подразумевается, что «C₁ - C₁₀ алкилен» или «C₁₋₁₀ алкилен» включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкиленовые группы. Кроме того, например, «C₁ - C₆ алкил» или «C₁₋₆ алкил» означает алкил, содержащий 1 - 6 атомов углерода; и «C₁ - C₆ алкилен» или «C₁₋₆ алкилен» означает алкилен, содержащий 1 - 6 атомов углерода; и «C₁ - C₄ алкил» или «C₁₋₄ алкил» означает алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода; и «C₁ - C₄ алкилен» или «C₁₋₄ алкилен» означает алкилен, содержащий 1 - 4 атома углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, который был заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). При использовании «C₀ алкила» или «C₀ алкилена» подразумевается обозначение прямой связи. Более того, термин «алкил», сам по себе или как часть другой группы, такой как алкиламино, галогеналкил, гидроксисалкил, аминокислотный алкил, алкокси, алкоксисалкил, галогеналкоксисалкил и галогеналкокси, может быть алкилом, содержащим 1 - 4 атома углерода или 1 - 6 атомов углерода или 1 - 10 атомов углерода.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода были заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присоединена к исходной молекуле, заменена гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (например, -OCH₃ и т. п.), алкиламино (например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т. п.) или тиоалкильную группу (например, -SCH₃). Если не

концевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), и полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкильный эфир (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и т. п.), алкиламиноалкил (например, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и т. п.) или тиаалкильный эфир (например, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксиалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), аминокалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкилтиольную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкильная группа может содержать, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C_1 - C_6 гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

Подразумевается, что «алкенил» или «алкенилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие конкретное число атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно, от одной до двух, двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что « C_2 - C_6 алкенил» или « C_{2-6} алкенил» (или алкенилен) включают в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения 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.

Подразумевается, что «алкинил» или «алкинилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько, предпочтительно, от одной до трех, тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что « C_2 - C_6 алкинил» или « C_{2-6} алкинил» (или алкинилен) включает в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в настоящем описании «арилалкил» (также известный как аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, как правило конечным или sp^3 атомом углерода, заменен арильным, гетероарильным, карбоциклильным или гетероциклильным радикалом, соответственно. Типичные арилалкильные группы включают в себя без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т. п. 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.

Используемый в настоящем описании термин «бензил» относится к метильной группе, при которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃. «Бензил» также может быть представлен формулой «Bn».

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -О-алкильной группе. Подразумевается, что «C₁ - C₆ алкокси» или «C₁₋₆ алкокси» (или алкилокси) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, «алкилтио» или «тиоалкокси» представляет алкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Используемый в настоящем описании термин «алканоил» или «алкилкарбонил», отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, соединенному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен как алкил-C(O)-. Предусмотрено, что «C₁ - C₆ алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкил-C(O)- группы.

Используемый в настоящем описании термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или амину, соединенному с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен как-S(O)₂R', тогда как сульфонамид может быть представлен как -S(O)₂NR^cR^d. R' представляет собой C₁ - C₆ алкил; и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Используемый в настоящем описании термин «карбамат», отдельно или как часть другой группы, относится к кислороду, соединенному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен как N(R^cR^d)-C(O)-O-, и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Используемый в настоящем описании термин «амидо», отдельно или как часть другой группы, относится к амину, соединенному с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен как N(R^cR^d)-C(O)-, и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определен как -NR^{c1}R^{c2}, где R^{c1} и R^{c2} независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил; или альтернативно R^{c1} и R^{c2}, взятые вместе с атомами, к которым

они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, амина, оксо, C_{1-6} алкила, алкокси и аминалкила. Если R^{c1} или R^{c2} (или оба из них) представляет собой C_{1-6} алкил, аминогруппа также может называться как акиламино. Примеры акиламиногруппы включают в себя без ограничения метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и т. п. Согласно одному варианту осуществления амина представляет собой $-NH_2$.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, на которой один из атомов водорода заменен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен как $N(R^{c1}R^{c2})$ -алкилен-. Предусмотрено, что « $C_1 - C_6$ » или « C_{1-6} » аминоалкил" (или аминоалкил) включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 аминоалкильные группы.

Используемый в настоящем описании термин «галоген» или «галоген», отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, предпочтительно хлору или фтору.

Подразумевается, что «галогеналкил» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с неразветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Подразумевается, что « $C_1 - C_6$ галогеналкил» или « C_{1-6} галогеналкил» (или галогеналкил) включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 галогеналкильные группы. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают в себя «фторалкил», подразумевается, что он включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы и с неразветвленной, и с разветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими атомами фтора. Используемый в настоящем описании термин «полигалогеналкил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, что включает в себя от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такие как полифторалкил, например, CF_3CH_2 , CF_3 или $CF_3CF_2CH_2$.

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, подразумевается, что « $C_1 - C_6$ галогеналкокси» или « C_{1-6} галогеналкокси» включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают в себя без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокс и пентафторэтокс. Подобным образом, «галогеналкилтио» или

«тиогалогеналкокси» представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый в настоящем описании термин «полигалогеналкилокси» относится к «алкокси» или «алкилокси» группе, как определено выше, что включает в себя от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такие как полифторалкокси, например, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O или $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Предусмотрено, что «гидроксиалкил» включает в себя алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими гидроксилами (ОН). Предусмотрено, что «C₁ - C₆ гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ гидроксиалкильные группы.

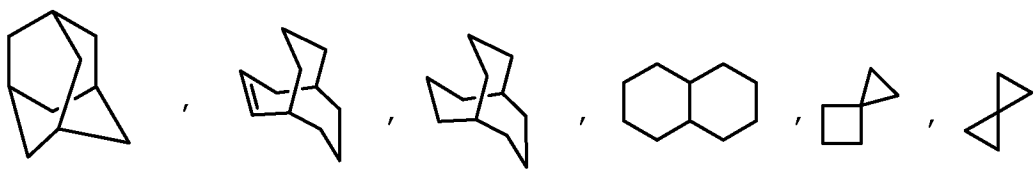
Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что «C₃ - C₈ циклоалкил» или «C₃₋₈ циклоалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ и C₈ циклоалкильные группы, включая моноциклические, бициклические и полициклические кольца. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, и спироциклоалкильные группы, и циклоалкильные группы с мостиковыми связями включены в определение «циклоалкила».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизированным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что «C₃ - C₇ циклогетероалкил» или «C₃₋₇ циклогетероалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклогетероалкильные группы. Примеры циклогетероалкильных групп включают в себя без ограничения 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 «циклогетероалкила».

Подразумевается, что используемые в настоящем описании «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический остаток» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения 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, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не отмечено иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. При использовании термина «карбоциклил» подразумевается, что он включает в себя «арил». Кольцо с мостиковой связью возникает, если один или несколько атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Было отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Более того, термин «карбоциклил», включая «циклоалкил» и «циклоалкенил», как используется в настоящем описании отдельно или как часть другой группы, включает в себя насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие 1 - 3 кольца, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащий всего от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода или от 3 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы в 1 или 2 ароматических кольца, как описано для арила, что включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



любая из этих групп может быть необязательно замещена 1 - 4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксиль, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любым из алкильных заместителей.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо

представляет собой бензочетко, конденсированное со вторым четко; а второе четко представляет собой 5- или 6-членное углеродное четко, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая карбоциклическая группа может быть замещенной при любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в настоящем описании термин «арил» отдельно или как часть другой группы относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантранил. Арильные фрагменты являются хорошо известными и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). Согласно одному варианту осуществления термин «арил» означает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (например, фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C₆ или C₁₀ арил» или «C₆₋₁₀ арил» относится к фенилу и нафтилу. Если не отмечено иное, «арил», «C₆ или C₁₀ арил», «C₆₋₁₀ арил» или «ароматический остаток» могут быть незамещенными или замещенными 1 - 5 группами, предпочтительно 1 - 3 группами, выбранными из -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H и -CO₂CH₃.

Используемый в настоящем описании термин «бензил» относится к метильной группе, при которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Подразумевается, что используемый в настоящем 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 бициклические и трициклическое) гетероциклическое четко, которое является насыщенным или частично ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных

выше гетероциклических колец конденсировано с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает в себя неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е., $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е., N или NR , где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещенными при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть необязательно кватернизирован. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. Примеры гетероциклила включают в себя без ограничения азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Подразумевается, что используемый в настоящем 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 конденсировано 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 бензо, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещенной при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда такие гетероатомы не являются смежными друг с другом.

Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются без ограничения 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 мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько атомов (т. е., C, O, N или S) связывают два не смежных атома углерода или азота. Примеры колец с мостиковыми связями включают в себя без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Было отмечено, что мостиковые связи всегда превращают моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

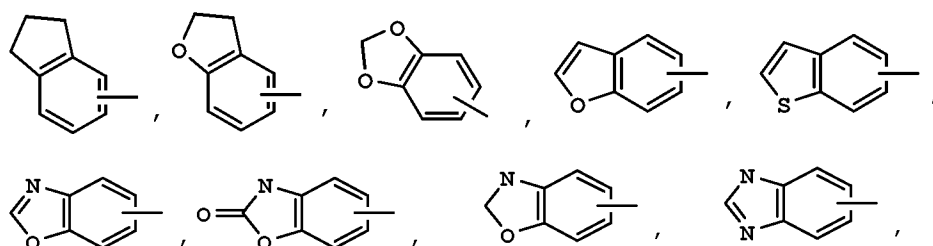
Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «гетероарил» означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, которые включают в себя по меньшей мере один гетероатом как кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя без ограничения пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е., N→O и S(O)_p, где p представляет собой 0, 1 или 2).

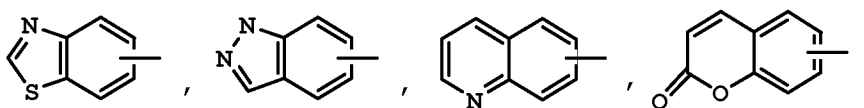
Примеры гетероарила включают в себя без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолотиазинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотиазинил, изоксазолил, изоксазолотиазинил, метилendioксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил,

1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил выбран из бензтиазолила, имидазолпиридинила, пирролопиридинила, хинолинила и индолила.

Если не отмечено иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает в себя от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом (такими как арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца), например,





и может быть необязательно замещен через доступные атомы углерода или азота (как применимо) 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидрокси, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкил, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонила, и/или любых изложенных в настоящем описании алкильных заместителей.

При использовании любого из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил как части другой группы число атомов углерода и кольцевых членом является таким же, как и определено в условиях, когда они отдельно. Например, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкил, гидроксикал, аминоалкил, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, алкилтио и т. п. каждый независимо содержит число атомов углерода, которое является таким же, как определено для термина «алкил», например, 1 - 4 атома углерода, 1 - 6 атомов углерода, 1 - 10 атомов углерода и т. п. Подобным образом, циклоалкокси, гетероциклилокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, арилалкиламино, ариламины, арилокси, арилалкокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и т. п. каждый независимо содержит кольцевые члены, которые являются такими же, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероцикл», «арил» и «гетероарил», например, 3-6-членный, 4-7-членный, 6-10-членный, 5-10-членный, 5 или 6-членный, и т. п.

Согласно используемому в настоящей области обозначению, связь, указывающая на жирную линию, такую как , как использовали в структурных формулах настоящего описания, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к основной или каркасной структуре.

Согласно используемому в настоящей области обозначению, волнистую связь в

структурной формуле, такую как , использовали для изображения стереогенного центра атома углерода, к которому X', Y' и Z' присоединены, и предусмотрено, что она представляет оба энантиомера в простой фигуре. Другими словами, структурная формула с

такой волнистой связью означает каждый из энантиомеров отдельно, такой как ,

или , а также их рацемическую смесь. Если волнистая или изогнутая связь присоединена к фрагменту двойной связи (например, C=C или C=N), она включает *цис*- или *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические или их смесь.

Из настоящего описания является понятным, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные кольцевые атомы без обозначения конкретной точки присоединения, тогда предусмотрены все возможные точки, или через атом углерода, или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил, и т. п.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без обозначения атома, в котором такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Специалист настоящей области техники отметит, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны с целью обеспечения соединения, которое является достаточно стойким с обеспечением фармацевтически применимого соединения, которое может быть составлено в допустимо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, обладающие такой стойкостью, были предусмотрены как попадающие в предел объема настоящего изобретения.

Термин «противоион» использовали для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочного металла, таким как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельного металла, такого как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

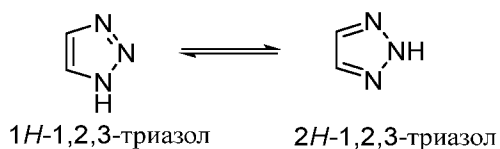
Согласно изложенному, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен неводородной группой, при условии, что сохранялись нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем является оксо (т. е., =O), тогда 2 атома водорода на атоме заменены. Оксозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если указано, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, предусмотрено, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (т. е., внутри) кольца. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными 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 несколько атомов водорода, которые присоединены к любому атому углерода или гетероатому, каждый независимо заменен одним или несколькими не водородным(и) заместителем(ями).

В случаях, соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

Если любая переменная возникает более одного раза в любой составляющей или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0, 1, 2 или 3 R группами, тогда указанная группа является незамещенной, если она замещена 0 R группой или замещенной вплоть до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбрана из определения R.

Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый в настоящем описании термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, что существуют вместе в равновесии и являются легко взаимозаменяемыми миграцией атома или группы в молекуле. Например, специалисту настоящей области техники будет легко понятно, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, настоящее раскрытие предусматривает охват всех возможных таутомеров, даже если на структуре изображен только один из них.

Выражение «фармацевтически приемлемый» в настоящем описании использовали по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемые в настоящем описании «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано получением его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, что содержит кислотный или основной фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению содержат, например, по меньшей мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образованы, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как неорганические кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, таким как алканкарбоновые кислоты из 1 - 4 атомов углерода, например, уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном как хлоруксусная кислота, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, виннокаменная или лимонная кислота, такими как аминокислоты

(например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, таким как (C₁-C₄) алкил- или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например, метил- или пара-толуолсульфоновая кислота. Соответствующие кислотно-аддитивные соли также могут быть образованы с содержанием, при необходимости, дополнительно присутствующего основного центра. Соединения по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Подходящие соли с основаниями представляют собой, например, соли металлов, такие как соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла, 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 быть образованы соответствующие внутренние соли. Также включены соли, которые не подходят для фармацевтических применений, 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 в себя хлоргидрат, гидрогенсульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат кислотную группу, включают в себя натриевые, калиевые и магниевые соли и фармацевтически приемлемые органические амины.

Кроме того, соединения формулы (I) могут содержать пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного средства (т. е., соединение формулы I), представляет собой пролекарство в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны из 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 and Application of Prodrugs», *A Textbook of Drug Design and 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

е) 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 в качестве пролекарств, т. е., «пролекарственных сложных эфиров», будучи гидролизованными в организме, с получением соединения по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают в себя C₁ - C₆ алкил, C₁ - C₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆ алканоилокси-C₁₋₆ алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁ - C₆ алкоксикарбонилокси-C₁ - C₆ алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники. «Пролекарственные сложные эфиры» могут быть образованы путем осуществления взаимодействия карбоновокислотного фрагмента соединения по настоящему изобретению с любым алкильным или арильным спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием процедур, известных специалисту настоящей области техники. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными методиками, известными из области техники.

Получение пролекарств хорошо известно из области техники и описано, например, у 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).

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Дейтерий содержит один протон и один нейтрон в своем ядре и его масса в два раза больше массы обычного водорода. Дейтерий может быть представлен символами, таким как «²H» или «D». В настоящем описании термин «дейтерированный», сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замене одного или нескольких атома(ов) водорода, который(е) присоединен(ы) к атому(ам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают в себя ¹³C и ¹⁴C.

Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно-меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого реагента. Такие соединения обладают различными возможными применениями, например, в качестве стандартов и реагентов в определении способности предполагаемого фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для изображения соединений по настоящему изобретению связанными с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и включения в состав эффективного терапевтического средства. Является предпочтительным, если соединения по настоящему изобретению не содержат N-галоген, $S(O)_2H$ или $S(O)H$ группу.

Термин «сольват» означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородное связывание. В определенных случаях сольват может быть способен к выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в правильном расположении и/или в не упорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» охватывает и жидкую фазу, и отделимые сольваты. Типичные сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Аббревиатуры

Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: «1 ×» - один раз, «2 ×» - дважды, «3 ×» - трижды, «°C» - градусы Цельсия, «экв.» - эквивалент или эквиваленты, «г» - грамм или граммы, «мг» - миллиграмм или миллиграммы, «л» - литр или литры, «мл» - миллилитр или миллилитры, «мкл» - микролитр или микролитры, «н» - нормальность, «М» - молярный, «ммоль» - миллимоль или миллимоли, «мин» - минута или минуты, «ч» - час или часы, «к. т.» - комнатная температура, «RT» - время удерживания, «RBF» - круглодонная колба, «атм.» - атмосфер, «фунт/кв. дюйм» - фунт на квадратный дюйм, «конц.» - концентрат, «RCM» - метатезис с закрытием цикла, «нас.» или «насыщ.» - насыщенный, «SFC» - сверхкритическая

жидкостная хроматография, «ММ» - молекулярная масса, «т. пл.» - точка плавления, «э. и.» - энантиомерный избыток, «MS» или «масс. спектр.» - масс-спектрометрия, «ESI» - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, «HR» - высокое разрешение, «HRMS» - масс-спектрометрия высокого разрешения, «LCMS» - жидкостная хроматография масс-спектрометрия, «HPLC» - жидкостная хроматография высокого давления, «RP HPLC» - HPLC с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» - тонкослойная хроматография, «ЯМР» - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, «nOe» - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» - протон, «δ» - дельта, «s» - синглет, «d» - дублет, «t» - триплет, «q» - квартет, «m» - мультиплет, «br» - широкий, «Гц» - герц и «α», «β», «γ», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту настоящей 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
Woc или WOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Woc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	трихлорид алюминия
AIBN	азобис-изобутиронитрил
BBr ₃	трибромид бора
BCl ₃	трихлорид бора
ВЕМР	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
Реагент ВОР	бензотриазол-1-илокситрим(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
Реагент Бургесса	1-метокси-N-триэтиламмонийсульфонилметанимидат
CBz	карбобензилокси
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан

CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
мCPBA или м-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанами́н
DBU	1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен
DCE	1,2 дихлорэтан
DEA	диэтиламин
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
Десса-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3-(1H)-он
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
кДНК	комплементарная 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> -этилкарбодиимида 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)родия(I) трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	стеклянный микроволокнистый фильтр

Граббса II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	хлористоводородная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксibenзотриазол
H ₂ O ₂	пероксид водорода
IBX	2-йодоксибензойная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
Реагент Джонса	CrO ₃ в водной H ₂ SO ₄ , 2 M раствор
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₂ HPO ₄	калия фосфат двухосновный (калия гидрофосфат)
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	трехосновный фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота/метансульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия
NaN	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония

$\text{NH}_4^+\text{HCO}_2^-$	формиат аммония
NMM	N-метилморфолин
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладий на углеродном носителе
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph_3PCl_2	трифенилфосфина дихлорид
PG	защитная группа
POCl_3	оксихлорид фосфора
PPTS	пиридиния пара-толуолсульфонат
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
К. Т. или к. т.	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO_2	оксид кремния
SnCl_2	хлорид олова (II)
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран
TMSCHN_2	триметилсилилдиазометан
TMSCH_2N_3	триметилсилилметилазид
T3P	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	пара-толуолсульфоновая кислота

IV. Биология

Лизофосфолипиды представляют собой мембранные биологически активные липидные медиаторы. Лизофосфолипиды включают в себя без ограничения лизофосфатидную 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 в себя клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, миграцию, адгезию, инвазию и морфогенез. Эти функции влияют на многие биологические процессы, которые включают

в себя нейрогенез, ангиогенез, заживление ран, иммунитет и канцерогенез.

LPA действует через наборы специфических связанных с белком G рецепторов (GPCR) аутокринным и паракринным образом. Связывание LPA с его родственными GPCR (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) активирует внутриклеточные сигнальные пути для получения различных биологических ответов.

Лизофосфолипиды, такие как LPA, представляют собой минорные в количественном отношении липидные формы по сравнению с их основными фосфолипидными аналогами (например, фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином и сфингомиелином). LPA играет роль биологической эффекторной молекулы и характеризуется разнообразными физиологическими действиями, такими как без ограничения влияние на кровяное давление, активацию тромбоцитов и сокращение гладких мышц, а также различные клеточные эффекты, которые включают в себя рост клеток, склеивание клеток, ретракцию аксонов и формирование актинового стресс-волокна, а также миграцию клеток. Эффекты LPA преимущественно опосредуются рецепторами.

Активация рецепторов LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) с LPA опосредует диапазон последующих сигнальных каскадов. Они включают в себя без ограничения активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), ингибирование/активацию аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC)/мобилизацию Ca²⁺, высвобождение арахидоновой кислоты, активацию Akt/ПКВ и активацию малых ГТФаз, Rho, ROCK, Rac и Ras. Другие пути, на которые влияет активация рецептора LPA, включают в себя без ограничения циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), цикл клеточного деления 42/СТР-связывающий белок (Cdc42), протоонкогенную серин/треонин-протеинкиназу Raf (c-RAF), протоонкогенную тирозин-протеинкиназу Src (c-src), внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (ERK), фокальную адгезионную киназу (FAK), фактор обмена гуанинового нуклеотида (GEF), гликогенсинтазу-киназу 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-киназу (PI3K), протеинкиназу A (PKA), протеинкиназу C (PKC), связанный с gas субстрат 1 ботулинического токсина C3 (RAC1). Фактический путь и реализованная конечная точка зависят от диапазона переменных, которые включают в себя использование рецепторов, тип клеток, уровень экспрессии рецептора или сигнального белка и концентрацию LPA. Почти все клетки, ткани и органы млекопитающих совместно экспрессируют несколько подтипов рецепторов LPA, что указывает на то, что сигналы рецепторов LPA взаимодействуют друг с другом. LPA₁, LPA₂ и LPA₃ характеризуются высоким сходством аминокислотной последовательности.

LPA продуцируется из активированных тромбоцитов, активированных адипоцитов, нейронов и других типов клеток. Сывороточная LPA производится несколькими ферментативными путями, которые включают в себя моноацилглицерин-киназу, фосфолипазу A₁, секреторную фосфолипазу A₂ и лизофосфолипазу D (lysoPLD), в том числе аутоаксин. В разложении LPA участвует несколько ферментов: лизофосфолипаза, липидфосфатфосфатаза и LPA-ацилтрансфераза, такая как эндофилин. Концентрации LPA в сыворотке человека составляют 1-5 мкМ. Сывороточная LPA связана с альбумином, липопротеинами низкой плотности или с другими белками, которые, возможно, защищают LPA от быстрого разложения. В природе встречаются молекулярные формы LPA с разной длиной и насыщением ацильной цепи, в том числе 1-пальмитоил (16:0), 1-пальмитоолеил (16:1), 1-стеароил (18:0), 1-олеоил (18:1), 1-линолеоил (18:2) и 1-арахидонил (20:4) LPA. Минорная в количественном отношении алкил-LPA характеризуется биологической активностью, аналогичной ацил-LPA, и различные формы LPA активируют подтипы рецептора LPA с различной эффективностью.

Рецепторы LPA

LPA₁ (ранее называвшийся VZG-1/EDG-2/mrec1.3) связывается с тремя типами G-белков, G_{i/o}, G_q и G_{12/13}. Посредством активации этих G-белков, LPA индуцирует диапазон клеточных ответов через LPA₁, в том числе без ограничения клеточную пролиферацию, активацию сывороточного элемента ответа (SRE), активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), ингибирование аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC), мобилизацию Ca²⁺, активацию Akt и активацию Rho.

Широкая экспрессия LPA₁ наблюдается у взрослых мышей с явным присутствием в яичке, головном мозге, сердце, легком, тонком кишечнике, желудке, селезенке, тимусе и скелетных мышцах. Подобным образом, ткани человека также экспрессируют LPA₁; он присутствует в головном мозге, сердце, легком, плаценте, толстой кишке, тонком кишечнике, предстательной железе, яичке, яичнике, поджелудочной железе, селезенке, почке, скелетных мышцах и тимусе.

LPA₂ (EDG-4) также связывается с тремя типами G-белков, G_{i/o}, G_q и G_{12/13}, чтобы опосредовать индуцированные LPA клеточные сигналы. Экспрессия LPA₂ наблюдается в яичке, почке, легком, тимусе, селезенке и желудке взрослых мышей, а также в яичке, поджелудочной железе, предстательной железе, тимусе, селезенке и лейкоцитах периферической крови человека. Экспрессия LPA₂ активируется в различных линиях раковых клеток, и наблюдали несколько транскрипционных вариантов LPA₂ человека с мутациями в 3'-нетранслируемой области. Целевая делеция LPA₂ у мышей не показала каких-либо очевидных фенотипических нарушений, но продемонстрировала значительную

потерю нормальной передачи сигналов LPA (например, активацию PLC, мобилизацию Ca^{2+} и образование стресс-волокон) в первичных культурах эмбриональных фибробластов мыши (MEF). Создание мышей с двойными нулевыми аллелями *lpa1*(-/-) *lpa2* (-/-) показало, что многие индуцированные LPA реакции, которые включают в себя клеточную пролиферацию, ингибирование АС, активацию PLC, мобилизацию Ca^{2+} , активацию JNK и Akt и образование стресс-волокон, отсутствуют или сильно уменьшены в двойных нулевых MEF. Все эти реакции, за исключением ингибирования АС (ингибирование АС почти отменено в LPA₁ (-/-) MEF), только частично затрагиваются в LPA₁ (-/-) или LPA₂ (-/-) MEF. LPA₂ способствует нормальным опосредованным LPA сигнальным ответам по меньшей мере в некоторых типах клеток (Choi *et al*, *Biochemica et Biophysica Acta* 2008, 1781, p531-539).

LPA₃ (EDG-7) отличается от LPA₁ и LPA₂ своей способностью соединяться с G_{i/o} и G_q, но не с G_{12/13}, и гораздо менее чувствителен к формам LPA с насыщенными ацильными цепями. LPA₃ может опосредовать плейотропную индуцированную LPA передачу сигналов, которая включает в себя активацию PLC, мобилизацию Ca^{2+} , ингибирование/активацию АС и активацию MAPK. Надэкспрессия LPA₃ в клетках нейробластомы приводит к удлинению аксона, тогда как в случае LPA₁ или LPA₂ происходит ретракция аксонов и округление клеток при стимуляции LPA. Экспрессия LPA₃ наблюдается в яичке, почке, легком, тонком кишечнике, сердце, тимусе и головном мозге у взрослой мыши. У людей она встречается в сердце, поджелудочной железе, предстательной железе, яичке, легком, яичнике и головном мозге (лобной коре, гиппокампе и миндалине).

LPA₄ (p2y₉/GPR23) характеризуется дивергентной последовательностью по сравнению с LPA₁, LPA₂ и LPA₃ с более близким сходством с рецептором фактора активации тромбоцитов (PAF). LPA₄ опосредует индуцированную LPA мобилизацию Ca^{2+} , накопление цАМФ и функциональное соединение с G-белком G_s для активации АС, а также соединение с другими G-белками. Ген LPA₄ экспрессируется в яичнике, поджелудочной железе, тимусе, почке и скелетных мышцах.

LPA₅ (GPR92) является представителем пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA₄. LPA₅ экспрессируется в сердце, плаценте, селезенке, головном мозге, легком и кишечнике человека. LPA₅ также демонстрирует очень высокую экспрессию в компартменте CD8⁺ лимфоцитов желудочно-кишечного тракта.

LPA₆ (p2y₅) является представителем пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA₄. LPA₆ представляет собой рецептор LPA, связанный с сигнальными путями G_{12/13}-Rho, и экспрессируется во внутренних эпителиальных влагищах корней волос человеческих волосяных фолликулов.

Иллюстративная биологическая активность

Заживление раны

Нормально заживление ран происходит с помощью высококоординированной последовательности явлений, в которой клеточные, растворимые факторы и матричные компоненты действуют сообща, чтобы восстановить повреждение. Заживляющий ответ можно описать как происходящий в четырех широких, перекрывающихся фазах - гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Многие факторы роста и цитокины высвобождаются в участок раны, чтобы инициировать и закрепить процессы заживления раны.

При ранении поврежденные кровеносные сосуды активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты играют решающую роль в последующих процессах восстановления, высвобождая биоактивные медиаторы для индуцирования клеточной пролиферации, миграции клеток, свертывания крови и ангиогенеза. LPA является одним из таких медиаторов, который высвобождается из активированных тромбоцитов; это индуцирует агрегацию тромбоцитов наряду с митогенными/миграционными эффектами на окружающие клетки, такие как эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты и кератиноциты.

Местное нанесение LPA на кожные раны у мышей способствует процессам восстановления (закрытие раны и увеличение неэпителиальной толщины) за счет усиления пролиферации/миграции клеток без влияния на вторичное воспаление.

Активация дермальных фибробластов факторами роста и цитокинами приводит к их последующей миграции с краев раны во временный матрикс, образованный фибриновым сгустком, после чего фибробласты пролиферируют и начинают восстанавливать дерму путем секреции и организации характерного дермального внеклеточного матрикса (ЕСМ). Возрастающее число фибробластов внутри раны и непрерывная преципитация ЕСМ усиливает жесткость матрикса посредством прикладывания небольших тракционных сил к вновь образовавшейся грануляционной ткани. Увеличение механического напряжения в сочетании с трансформирующим фактором роста β (TGF β) индуцирует экспрессию гладкомышечного α -актина (α -SMA) и последующую трансформацию фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты облегчают ремоделирование грануляционной ткани посредством сокращения миофибробластов и путем продуцирования компонентов ЕСМ.

LPA регулирует многие важные функции фибробластов при заживлении ран, включающие в себя пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сокращение. Для заживления ран необходима пролиферация фибробластов, чтобы заполнить открытую рану. Напротив, фиброз характеризуется интенсивной пролиферацией и накоплением миофибробластов, которые активно синтезируют ЕСМ и провоспалительные цитокины.

LPA может либо увеличивать, либо подавлять пролиферацию клеточных типов, важных для заживления ран, таких как эпителиальные и эндотелиальные клетки (EC), макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Роль для LPA₁ в индуцированной LPA пролиферации выясняли посредством наблюдения того, что стимулированная LPA пролиферация фибробластов, выделенных из нулевых по рецептору LPA₁ мышей, была ослаблена (Mills *et al*, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 582-591). LPA индуцирует цитоскелетные изменения, которые являются неотъемлемой частью адгезии фибробластов, миграции, дифференцировки и сокращения.

Фиброз

Травма ткани инициирует сложную серию ранозаживляющих ответов хозяина; в случае успеха эти ответы восстанавливают нормальную структуру и функцию ткани. Если нет, эти ответы могут привести к фиброзу тканей и потере функции.

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

Ряд мышечных дистрофий характеризуется прогрессирующей слабостью и потерей мускулатуры, а также обширным фиброзом. Было показано, что обработка LPA культивируемых миобластов индуцирует значительную экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF). CTGF впоследствии индуцирует экспрессию коллагена, фибронектина и интегрина и индуцирует дедифференцировку этих миобластов. Обработка различных типов клеток с помощью LPA индуцирует воспроизводимую и высокоэффективную индукцию CTGF (J.P. Pradere, *et al.*, LPA₁ 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 сигнал в прямом направлении и параллельно с TGFβ.

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

LPA связана с прогрессированием печеночного фиброза. *In vitro* LPA индуцирует пролиферацию звездчатых клеток и гепатоцитов. Эти активированные клетки представляют собой основной тип клеток, ответственный за накопление ECM в печени. Кроме того, содержание LPA в плазме повышается во время индуцированного CCl₄

печеночного фиброза у грызунов или при индуцированном вирусом гепатита С печеночном фиброзе у людей (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin 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).

Сообщали о повышении концентрации фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у кроликов и грызунов, получавших инъекции блеомицина (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 связана с сердечным заболеванием и ремоделированием миокарда. Содержания LPA в сыворотке увеличиваются у больных после инфаркта миокарда, и LPA стимулирует пролиферацию фибробластов и продуцирование коллагена в сердце крысы (Chen *et al.* *FEBS Lett.* 2006 Aug 21;580(19):4737–45).

Легочный фиброз

В легком аберрантные реакции заживления ран на повреждение способствуют патогенезу фиброзных легочных заболеваний. Фиброзные легочные заболевания, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF), связаны с высокой частотой осложнений и смертностью.

LPA является важным посредником в рекрутинге фибробластов при легочном фиброзе. LPA и LPA₁ играют ключевую патогенную роль при легочном фиброзе. Активность хемоаттрактанта фибробластов играет важную роль в легких у больных с легочным фиброзом. Профибротические эффекты стимуляции рецептора LPA₁ объясняются опосредованной рецептором LPA₁ транссудацией и увеличением мобилизации фибробластов, как профибротическими явлениями. Путь LPA-LPA₁ играет роль в опосредовании миграции фибробластов и транссудации в IPF. Конечным результатом является аберрантный процесс заживления, который характеризует это фибротическое состояние.

Рецептор LPA₁ представляет собой рецептор LPA, наиболее сильно экспрессируемый на фибробластах, полученных от больных с IPF. Кроме того, BAL, полученная от больных с IPF, индуцировала хемотаксис фибробластов легких плода человека, который был блокирован двойным антагонистом рецептора LPA₁-LPA₃ Ki16425. На экспериментальной мышинной модели индуцированного блеомицином повреждения легких показали, что содержание LPA было высоким в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с не подвергавшимися воздействию контролями. Нокаутные по LPA₁ мыши защищены от фиброза после воздействия блеомицином с уменьшенными накоплением фибробластов и транссудацией. У субъектов-людей с IPF высокие содержания

LPA наблюдали в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению со здоровыми контролями. Повышенная хемотаксическая активность фибробластов в этих образцах ингибировалась посредством Ki16425, что указывает на то, что миграция фибробластов опосредуется путем LPA-рецептор(ы) LPA (Tager *et al. Nature Medicine*, **2008**, 14, 45-54).

Путь LPA-LPA₁ имеет решающее значение для мобилизации фибробластов и транссудации при легочном фиброзе.

Активация латентного TGF- β с помощью интегрин $\alpha\upsilon\beta 6$ играет решающую роль в развитии повреждения легких и фиброза (Munger *et al. Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA индуцирует опосредованную $\alpha\upsilon\beta 6$ активацию TGF- β на эпителиальных клетках легких человека (Xu *et al. Am. J. Pathology*, **2009**, 174, 1264-1279). Индуцированная LPA опосредуемая $\alpha\upsilon\beta 6$ активация опосредуется рецептором LPA₂. Экспрессия рецептора LPA₂ увеличивается в эпителиальных клетках и мезенхимальных клетках в областях легочного фиброза у больных с IPF по сравнению с нормальной человеческой легочной тканью. Путь LPA-LPA₂ способствует активации пути TGF- β при легочном фиброзе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые ингибируют LPA₂, проявляют эффективность при лечении легочного фиброза. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые ингибируют как LPA₁, так и LPA₂, проявляют улучшенную эффективность при лечении легочного фиброза по сравнению с соединениями, которые ингибируют только LPA₁ или LPA₂.

Показали, что антагонист LPA₁ BMS-986020 значительно уменьшает скорость снижения FVC (форсированной жизненной емкости) в 26-недельном клиническом испытании на больных с IPF (Palmer *et al., Chest*, **2018**, 154, 1061-1069).

Почечный фиброз

LPA и LPA₁ участвуют в этиологии почечного фиброза. 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 (UUO)] выяснили, что почечные рецепторы LPA экспрессируются в базальных условиях с порядком экспрессии LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄. Эта модель имитирует развитие почечного фиброза ускоренным образом, в том числе воспаление почек, активацию фибробластов и накопление внеклеточного матрикса в тубулоинтерстиции. UUO значительно индуцировала экспрессию рецептора LPA₁. Это происходило параллельно с продуцированием почками LPA (увеличение в 3,3 раза) в кондиционированных средах из почечных эксплантатов. Контрлатеральные почки не

показали значительных изменений в высвобождении LPA и экспрессии рецепторов LPA. Это показывает, что выполнено условие для действия LPA при фиброзе: продуцирование лиганда (LPA) и индуцирование одного из его рецепторов (рецептор LPA₁) (J.P. Pradere *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2008**, 1781, 582-587).

У мышей, у которых рецептор LPA₁ был нокаутирован (LPA₁ (-/-)), развитие почечного фиброза было значительно ослаблено. Профиль у мышей с UUO, обработанных антагонистом рецептора LPA Ki16425, очень напоминал профиль у мышей LPA₁ (-/-).

LPA может участвовать во внутриперитонеальном накоплении моноцитов/макрофагов, а 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 LPA линии эпителиальных почечных клеток мыши, MCT, индуцировала быстрое усиление экспрессии профибротического цитокина CTGF. CTGF играет решающую роль в UUO-индуцированном тубулоинтерстициальном фиброзе (TIF) и участвует в профибротической активности TGFβ. Это индуцирование было почти полностью подавлено путем совместной обработки с антагонистом рецептора LPA Ki16425. Согласно одному аспекту профибротическая активность LPA в почке является результатом прямого действия LPA на клетки почки с вовлечением индуцирования CTGF.

Печеночный фиброз

LPA участвует в заболеваниях и фиброзе печени. Содержания LPA в плазме и сывороточный аутоксин (фермент, ответственный за продуцирование LPA) повышаются у больных гепатитом и у животных моделей повреждения печени в корреляции с увеличением фиброза. LPA также регулирует функцию клеток печени. Рецепторы LPA₁ и LPA₂ экспрессируются звездчатыми клетками печени мыши, а LPA стимулирует миграцию печеночных миофибробластов.

Глазной фиброз

LPA участвует в заживлении ран в глазу. Рецепторы LPA₁ и LPA₃ выявляются в нормальных эпителиальных клетках роговицы кролика, кератоцитах и эндотелиальных клетках, а также усиливается экспрессия LPA₁ и LPA₃ в эпителиальных клетках роговицы после повреждения.

LPA и его гомологи присутствуют во внутриглазной жидкости и жидкости слезной железы глаза кролика, и эти содержания повышаются у модели повреждения роговицы кролика.

LPA индуцирует образование актиновых стресс-волокон в эндотелиальных и эпителиальных клетках роговицы кролика и способствует сокращению фибробластов роговицы. LPA также стимулирует пролиферацию пигментных эпителиальных клеток сетчатки человека.

Фиброз сердца

LPA участвует в инфаркте миокарда и фиброзе сердца. Содержания LPA в сыворотке повышаются у больных после инфаркта миокарда (МИ), а LPA стимулирует пролиферацию и продуцирование коллагена (фиброз) фибробластами сердца крыс. Оба рецептора LPA₁ и LPA₃ в высокой степени экспрессируются в ткани сердца человека.

Лечение фиброза

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или предупреждения фиброза у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения фиброза органа или ткани у млекопитающего. Согласно одному аспекту предусмотрен способ предупреждения состояния фиброза у млекопитающего, при этом способ предусматривает введение млекопитающему, характеризующемуся риском развития одного или нескольких состояний фиброза, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному аспекту млекопитающее подверглось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани. Согласно одному аспекту млекопитающее подверглось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск развития фиброза легкого, печени или почки. Согласно одному аспекту млекопитающее характеризуется генетической предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани. Согласно одному аспекту млекопитающему вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для предупреждения или сведения к минимуму рубцов после повреждения. Согласно одному аспекту повреждение включает в себя хирургическое вмешательство.

Используемые в настоящем документе термины «фиброз» или «фиброзирующее нарушение» относятся к состояниям, которые связаны с аномальным накоплением клеток, и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным рекрутингом фибробластов, и включают в себя без ограничения фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная система и пищеварительный тракт.

Иллюстративные заболевания, нарушения или состояния, которые вовлекают фиброз, включают в себя без ограничения заболевания легких, связанные с фиброзом, например, идиопатический легочный фиброз, легочный фиброз, вторичный по отношению к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия, волчанка, криптогенный фиброзный альвеолит, индуцированный излучением фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), склеродермия, хроническая астма, силикоз, индуцированный асбестом легочный или плевральный фиброз, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включающий в себя индуцированный бактериальной пневмонией, индуцированный травмой, индуцированный вирусной пневмонией, индуцированный вентиляцией, индуцированный нелегочным сепсисом и индуцированный аспирацией); хронические нефропатии, связанные с повреждением/фиброзом (почечным фиброзом), например, гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, сахарный диабет, гломерулярный нефрит, фокальный сегментный гломерулярный склероз, нефропатия IgA-типа, гипертония, аллотрансплантат и синдром Альпорта; фиброз желудочно-кишечного тракта, например, склеродермия и индуцированный излучением фиброз желудочно-кишечного тракта; печеночный фиброз, например, цирроз, индуцированный алкоголем печеночный фиброз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), повреждение желчных путей, первичный билиарный цирроз, индуцированный инфекцией или вирусом печеночный фиброз (например, хроническая инфекция HCV) и аутоиммунный гепатит; фиброз органов головы и шеи, например, индуцированный излучением; рубцевание роговицы, например, при LASIK (лазерной кератопластике *in situ*), трансплантации роговицы и трабекулэктомии; гипертрофические рубцы и келоиды, например, вызванные ожогами или хирургическим вмешательством; 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.

Согласно одному аспекту млекопитающее, страдающее от одного из следующих неограничивающих иллюстративных заболеваний, нарушений или состояний, будет получать пользу от терапии соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью: атеросклероз, тромбоз, заболевание сердца, васкулит, образование рубцовой ткани, рестеноз, флебит, COPD (хроническое обструктивное заболевание легких), легочная гипертензия, легочный фиброз, воспаление легких, спазмы кишечника, фиброз мочевого пузыря и цистит, фиброз носовых ходов, синусит, опосредованное нейтрофилами воспаление и опосредованный фибробластами фиброз.

Согласно одному аспекту 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 используют для лечения фиброза. Согласно одному аспекту одно или несколько средств включают в себя кортикостероиды. Согласно одному аспекту одно или несколько средств включают в себя иммунодепрессанты. Согласно одному аспекту одно или несколько средств включают в себя антагонисты В-клеток. Согласно одному аспекту одно или несколько средств включают в себя утероглобин.

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения дерматологических нарушений у млекопитающего. Используемый в настоящем документе термин «дерматологическое нарушение» относится к нарушению кожи. Такие дерматологические нарушения включают в себя без ограничения пролиферативные или воспалительные нарушения кожи, такие как атопический дерматит, буллезные нарушения, коллагенозы, псориаз, склеродермия, псориазные поражения, дерматит, контактный дерматит, экзема, крапивница, розацеа, заживление ран, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоиды, болезнь Кавасаки, розацеа, синдром Шегрена-Ларссо, крапивница. Согласно одному аспекту для лечения системного склероза применяют соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Боль

Поскольку LPA высвобождается после повреждения ткани, LPA₁ играет важную роль в инициировании невропатической боли. LPA₁, в отличие от LPA₂ или LPA₃, экспрессируется как в спинно-мозговом ганглии (DRG), так и в задних корешках нейронов. С использованием антисмыслового олигодезоксинуклеотида (AS-ODN) для LPA₁ и нулевых по LPA₁ мышей обнаружили, что индуцированная LPA механическая аллодиния и гипералгезия опосредуются LPA₁-зависимым образом. LPA₁ и последующая активация Rho-ROCK играют роль в инициировании передачи сигналов невропатической боли. Предварительная обработка экзоферментом *Clostridium botulinum* C3 (BoTXC3, ингибитором Rho) или Y-27632 (ингибитором ROCK) полностью отменяла аллодинию и гипералгезию у мышей с повреждением нервов. LPA также индуцировала демиелинизацию заднего корешка, что было предотвращено с помощью BoTXC3. Демиелинизацию заднего корешка путем повреждения не наблюдали у нулевых по LPA₁ мышей или мышей дикого типа, получивших инъекцию AS-ODN. Передача сигналов LPA, по-видимому, индуцирует важные маркеры невропатической боли, такие как протеинкиназа Cγ (PKCγ) и субъединица α2δ1 потенциалзависимого кальциевого канала (Caα2δ1), зависимым от LPA₁ и Rho образом

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

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения боли у млекопитающего. Согласно одному аспекту боль представляет собой острую боль или хроническую боль. Согласно другому аспекту боль представляет собой невропатическую боль.

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения фибромиалгии. Согласно одному аспекту фибромиалгия возникает из-за образования волокнистой рубцовой ткани в сократительных (поперечно-полосатых) мышцах. Фиброз связывает ткань и подавляет кровоток, что приводит к боли.

Рак

Передача сигналов лизофосфолипидного рецептора играет роль в этиологии рака. Лизофосфатидная кислота (LPA) и ее соединенные с G-белками рецепторы (GPCR) LPA₁, LPA₂ и/или LPA₃ играют роль в развитии нескольких видов раковых заболеваний. Инициирование, прогрессирование и метастазирование рака включает в себя несколько параллельных и последовательных процессов, в том числе клеточную пролиферацию и рост, выживание и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение чужеродных клеток в определенные клеточные слои и/или органы и обеспечение ангиогенеза. Контроль каждого из этих процессов с помощью передачи сигналов LPA в физиологических и патофизиологических условиях подчеркивает потенциальную терапевтическую применимость модуляции сигнальных путей LPA для лечения рака, особенно на уровне рецепторов LPA или ATX/lysoPLD. Аутотаксин (ATX) представляет собой прометастатический фермент, первоначально выделенный из кондиционированной среды клеток меланомы человека, который стимулирует бесчисленное количество биологических активностей, включающих в себя ангиогенез и стимулирование клеточного роста, миграцию, выживание и дифференцировку посредством продуцирования LPA (*Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3352–62).

LPA передает сигналы через свои собственные GPCR, что приводит к активации нескольких последующих эффекторных путей. Такие последующие эффекторные пути играют роль при раке. LPA и его GPCR связаны с раком через основные онкогенные сигнальные пути.

LPA способствует развитию опухоли, увеличивая подвижность и инвазивность клеток. LPA была вовлечена в инициирование или прогрессирование рака яичника. LPA присутствует в значительных концентрациях (2-80 мкМ) в асцитической жидкости больных

раком яичника. Раковые клетки яичника продуцируют повышенные количества LPA по сравнению с нормальными клетками поверхностного эпителия яичника, предшественника рака эпителия яичника. Повышенные содержания LPA также обнаруживают в плазме у больных раком яичника ранней стадии по сравнению с контролями. Рецепторы LPA (LPA₂ и LPA₃) также надэкспрессируются в раковых клетках яичника по сравнению с нормальными клетками поверхностного эпителия яичника. LPA стимулирует экспрессию Cox-2 через активацию транскрипции и усиление посттранскрипции мРНК Cox-2 в раковых клетках яичника. Простагландины, продуцируемые Cox-2, были вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, а фармакологическое ингибирование активности Cox-2 уменьшает развитие рака толстой кишки и уменьшает размер и количество аденом у больных с семейным аденоматозным полипозом. LPA также участвовала в инициации или прогрессировании рака предстательной железы, рака молочной железы, меланомы, рака органов головы и шеи, рака кишечника (колоректального рака), рака щитовидной железы и других раковых заболеваний (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 клеточными линиями рака поджелудочной железы: антагонист LPA₁ и LPA₃ (Ki16425) и LPA₁-специфическая siRNA эффективно блокируют миграцию *in vitro* в ответ на LPA и перитонеальную жидкость (асцит) больных раком поджелудочной железы; кроме того, Ki16425 блокировал индуцированную LPA и индуцированную асцитом активность инвазии перитонеальной линии клеток высокометастатического рака поджелудочной железы (Yamada *et al*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Линии клеток колоректальной карциномы показывают значительную экспрессию мРНК LPA₁ и реагируют на LPA путем миграции клеток и продуцирования ангиогенных факторов. Надэкспрессия рецепторов LPA играет роль в патогенезе рака щитовидной железы. LPA₃ первоначально клонировали из клеток рака предстательной железы, что согласуется со способностью LPA индуцировать аутокринную пролиферацию клеток рака предстательной железы.

LPA играет стимулирующую роль в прогрессировании рака при многих типах раковых заболеваний. LPA продуцируется и индуцирует пролиферацию линий клеток рака предстательной железы. LPA индуцирует пролиферацию, миграцию, адгезию и секрецию ангиогенных факторов DL1-клеток толстой кишки человека посредством передачи сигналов LPA₁. В других линиях клеток карциномы толстой кишки человека (HT29 и WiDR) LPA усиливает пролиферацию клеток и секрецию ангиогенных факторов. В других

линиях клеток рака толстой кишки активация рецепторов LPA₂ и LPA₃ приводит к пролиферации клеток. Генетическое или фармакологическое воздействие на метаболизм LPA, специфическая блокада рецепторной передачи сигналов и/или ингибирование последующих путей передачи сигналов представляют собой подходы для терапии рака.

Сообщали, что LPA и другие фосфолипиды стимулируют экспрессию интерлейкина-8 (IL-8) в линиях клеток рака яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления высокие концентрации IL-8 при раке яичника коррелируют с плохим начальным ответом на химиотерапию и с плохим прогнозом, соответственно. В животных моделях экспрессия IL-8 и других факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), связана с повышенной онкогенностью, образованием асцита, ангиогенезом и инвазивностью клеток рака яичника. Согласно некоторым аспектам IL-8 представляет собой важный модулятор прогрессирования рака, устойчивости к лекарственным средствам и прогноза при раке яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) ингибирует или уменьшает экспрессию IL-8 в линиях клеток рака яичника.

Согласно одному аспекту для лечения рака используют соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения злокачественного и доброкачественного пролиферативного заболевания. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для предупреждения или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазирования карцином, плевральной мезотелиомы (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99(8), 1603-1610) или перитонеальной мезотелиомы, онкологической боли, метастазов 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). Согласно одному аспекту представлен способ лечения рака у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и второго терапевтического средства, при этом второе терапевтическое средство представляет собой противораковое средство.

Используемый в настоящем документе термин «рак» относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Типы рака включают в себя без ограничения солидные опухоли (например, мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базальноклеточный

рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) на любой стадии заболевания с метастазами или без таковых.

Дополнительные неограничивающие примеры раковых заболеваний включают в себя острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей сарком Юинга, рак глаза, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудочно-кишечного тракта (желудка), гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гастроинтестинальную стромально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, глиому, лейкоз ворсистых клеток, рак органов головы и шеи, печеночноклеточный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, рак гипофиза, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, печеночный рак, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак ротовой полости, хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичника, рак эпителия яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, пограничную опухоль яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паращитовидных желез, рак полового члена, рак глотки, шишковидные паренхиматозные опухоли промежуточной дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток/множественную миелому, плевропульмонарную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечный рак (почки), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной

железы, саркому, семейство опухолей саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и карциному 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 больных раком яичника и в экссудатах при раке молочной железы показывают, что это может служить ранним диагностическим маркером, прогностическим показателем или показателем ответа 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 всякий раз выше в образцах асцита, чем в образцах соответствующей плазмы.

Недавно показали, что ингибиторы пути LPA (например, антагонист LPA₁) являются химиопрофилактическими противофиброзными средствами в лечении печеночноклеточной карциномы на крысиной модели (Nakagawa *et al.*, *Cancer Cell*, **2016**, 30, 879-890).

Респираторные и аллергические нарушения

Согласно одному аспекту LPA является участником патогенеза респираторных заболеваний. Согласно одному аспекту респираторное заболевание представляет собой астму. Провоспалительные эффекты LPA включают в себя дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладкомышечных клеток и высвобождение цитокинов из дендритных клеток. Гладкомышечные клетки дыхательных путей, эпителиальные клетки и фибробласты легких демонстрируют ответы на LPA. LPA индуцирует секрецию IL-8 из бронхиальных эпителиальных клеток человека. IL-8 обнаруживается при повышенных концентрациях в жидкостях BAL у больных астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких, легочным саркоидозом и острым респираторным дистресс-синдромом, и IL-8, как было показано, усугубляет воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей у больных астмой. Показали, что рецепторы LPA₁, LPA₂ и LPA₃ способствуют индуцированному LPA продуцированию IL-8. Исследования, клонирующие несколько GPCR, которые активируются с помощью LPA, позволили продемонстрировать присутствие мРНК для LPA₁, LPA₂ и LPA₃ в легком (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 в качестве медиатора заживления ран. В контексте заболевания дыхательных путей астма представляет собой воспалительное заболевание, при котором неадекватные процессы «восстановления» дыхательных путей приводят к структурному «ремоделированию» дыхательных путей. При астме клетки дыхательных путей подвергаются постоянному повреждению из-за ряда повреждающих факторов, включающих в себя аллергены, загрязняющие вещества, другие вдыхаемые факторы окружающей среды, бактерии и вирусы, что приводит к хроническому воспалению, которое характеризует астму.

Согласно одному аспекту у больного астмой индивидуума высвобождение нормальных медиаторов восстановления, включающих в себя LPA, является чрезмерным, или действия медиаторов восстановления ненадлежащим образом продлеваются, что приводит к неправильному ремоделированию дыхательных путей. Основные структурные особенности ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемые при астме, включают в себя утолщенную ретикулярную пластинку (подобную базальной мембране структуру непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), увеличение количеств и активацию миофибробластов, утолщение слоя гладких мышц, увеличение количеств слизистых желез и секрецию слизи, а также изменения соединительной ткани и капиллярного слоя по всей стенке дыхательных путей. Согласно одному аспекту LPA способствует этим структурным изменениям в дыхательных путях. Согласно одному аспекту LPA участвует в острой гиперчувствительности дыхательных путей при астме. Просвет ремоделированных астматических дыхательных путей уже из-за утолщения стенки дыхательных путей, что уменьшает поток воздуха. Согласно одному аспекту LPA способствует долгосрочному структурному ремоделированию и острой гиперчувствительности дыхательных путей при астме. Согласно одному аспекту LPA способствует гиперчувствительности, которая является основной особенностью острых обострений астмы.

В дополнение к клеточным ответам, опосредуемым LPA, некоторые из компонентов сигнального пути LPA, приводящие к этим ответам, имеют отношение к астме. Активация рецептора EGF индуцируется LPA и также проявляется в дыхательных путях при астме (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).

Согласно одному аспекту пролиферация и сокращение фибробластов и секреция внеклеточного матрикса, стимулируемая LPA, способствует фибропролиферативным особенностям других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиолярный

фиброз, присутствующий при хроническом бронхите, эмфиземе и интерстициальном легочном заболевании. Эмфизема также связана с умеренным фиброзом альвеолярной стенки, особенность, которая, как полагают, представляет собой попытку восстановить альвеолярное повреждение. Согласно другому аспекту LPA играет роль в фибротических интерстициальных легочных заболеваниях и облитерирующем бронхиолите, при которых увеличиваются как коллаген, так и миофибробласты. Согласно другому аспекту LPA участвует в нескольких из различных синдромов, которые представляют собой хроническое обструктивное заболевание легких.

Введение LPA *in vivo* индуцирует гиперчувствительность дыхательных путей, реакции в виде зуда-царапанья, инфильтрацию и активацию эозинофилов и нейтрофилов, ремоделирование сосудов и ноцицептивные флексорные реакции. LPA также индуцирует высвобождение гистамина из тучных клеток мыши и крысы. При острой аллергической реакции гистамин индуцирует различные реакции, такие как сокращение гладких мышц, экссудация плазмы и продуцирование слизи. Экссудация плазмы важна в дыхательных путях, поскольку истечение и последующий отек стенки дыхательных путей способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей. Экссудация плазмы прогрессирует до набухания конъюнктивы при аллергическом заболевании глаз и заложенности носа при аллергическом рините (Hashimoto *et al.*, *J Pharmacol Sci* 100, 82 – 87, 2006). Согласно одному аспекту индуцированная LPA экссудация плазмы опосредуется высвобождением гистамина из тучных клеток через один или несколько рецепторов LPA. Согласно одному аспекту рецептор(ы) LPA включает(ют) в себя LPA₁ и/или LPA₃. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения различных аллергических нарушений у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения респираторных заболеваний, нарушений или состояний у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения астмы у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения хронической бронхиальной астмы у млекопитающего.

Используемый в настоящем документе термин «респираторное заболевание» относится к заболеваниям, затрагивающим органы, которые участвуют в дыхании, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубки, трахея, бронхи, легкие, связанные мышцы (например, диафрагма и межреберные) и нервы. Респираторные заболевания включают в себя без ограничения астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, индуцированную аллергенами

астму, чувствительную к аспирину астму, астму физического напряжения, изокапническая гипервентиляцию, начавшуюся в детстве астму, начавшуюся во взрослом возрасте астму, кашлевую астму, профессиональную астму, стероидорезистентную астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, многолетний аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, включающее в себя хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз, а также гипоксию.

Используемый в настоящем документе термин «астма» относится к любому нарушению легких, характеризуемому вариациями в легочном потоке газа, связанному с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренней, внешней или и той, и другой; аллергической и неаллергической). Термин «астма» может использоваться с одним или несколькими прилагательными для указания причины.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения хронического обструктивного заболевания легких у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, хроническое обструктивное заболевание легких включает в себя без ограничения хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз.

Нервная система

Нервная система представляет собой основной локус для экспрессии LPA_1 ; там он регулируется пространственно и во времени в ходе развития головного мозга. Олигодендроциты, миелинизирующие клетки в центральной нервной системе (ЦНС), экспрессируют LPA_1 у млекопитающих. Кроме того, клетки Шванна, миелинизирующие клетки периферической нервной системы, также экспрессируют LPA_1 , который участвует в регуляции выживаемости и морфологии клеток Шванна. Эти наблюдения идентифицируют важные функции для опосредованной рецептором передачи сигналов LPA при нейрогенезе, выживании клеток и миелинизации.

Воздействие LPA на клеточные линии периферической нервной системы вызывает быструю ретракцию их процессов, что приводит к округлению клеток, которое частично опосредовано полимеризацией актинового цитоскелета. Согласно одному аспекту LPA вызывает дегенерацию нейронов при патологических состояниях, когда гематоэнцефалический барьер поврежден, а сывороточные компоненты вытекают в

головной мозг (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:203-10, 1995). Иммутизированные клеточные линии нейробластов ЦНС из коры головного мозга также отображают реакции ретракции на воздействие LPA через активацию Rho и взаимодействия актомиозина. Согласно одному аспекту LPA связана с пост-ишемическим повреждением нервов (*J. Neurochem.* 61, 340, 1993; *J. Neurochem.*, 70:66, 1998).

Согласно одному аспекту представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предупреждении нарушения нервной системы у млекопитающего. Используемый в настоящем документе термин «нарушение нервной системы» относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включающим в себя без ограничения болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, церебральную ишемию, инсульт, рассеянный склероз, невропатии, болезнь Паркинсона, обнаруженные после тупой или хирургической травмы (включая пост-хирургическую когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или головного мозга), а также неврологические аспекты таких нарушений, как дегенеративное заболевание позвоночника и ишиас.

Согласно одному аспекту представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предупреждении нарушения ЦНС у млекопитающего. Нарушения ЦНС включают в себя без ограничения рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, ишемию головного мозга, ишемию сетчатки, послехирургическую когнитивную дисфункцию, мигрень, периферическую невропатию/невропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек головного мозга и повреждение головы.

Сердечно-сосудистые нарушения

Сердечно-сосудистые фенотипы, наблюдаемые после нацеленной делеции лизофосфолипидных рецепторов, выявляют важную роль для передачи сигналов лизофосфолипидов при развитии и созревании кровеносных сосудов, формировании атеросклеротических бляшек и поддержании частоты сердечных сокращений (Ishii, I. *et al. Annu. Rev. Biochem.* 73, 321–354, 2004). Ангиогенез, образование новых капиллярных сетей из ранее существовавшей сосудистой сети, как правило, вызван заживлением ран, ростом ткани и ангиогенезом миокарда после ишемического повреждения. Пептидные факторы роста (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) и лизофосфолипиды контролируют скоординированную пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и сборку сосудистых эндотелиальных клеток (VEC), а также окружающих сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC). Согласно одному аспекту дисрегуляция процессов,

опосредующих ангиогенез, приводит к атеросклерозу, гипертонии, росту опухоли, ревматоидному артриту и диабетической ретинопатии (Osborne, N. and Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23–43, 2003).

Пути передачи сигналов в прямом направлении, вызываемые лизофосфолипидными рецепторами, включают в себя Ras-зависимое образование ламеллиподий (например, LPA₁) и Rho-зависимое образование стресс-волокон (например, LPA₁), что важно для клеточной миграции и адгезии. Дисфункция сосудистого эндотелия может сдвинуть равновесие с вазодилатации к вазоконстрикции и привести к гипертонии и ремоделированию сосудов, которые являются факторами риска атеросклероза (Maguire, J.J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 448–454, 2005).

LPA вносит вклад как в раннюю фазу (барьерная дисфункция и моноцитарная адгезия эндотелия), так и позднюю фазу (активация тромбоцитов и внутриартериальное тромбообразование) атеросклероза в дополнение к его общей прогрессии. На ранней фазе LPA из многочисленных источников накапливается в поражениях и активирует свои родственные GPCR (LPA₁ и LPA₃), экспрессированные на тромбоцитах (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204–215, 2002; Rother, E. et al. *Circulation* 108, 741–747, 2003). Это вызывает изменение формы и агрегацию тромбоцитов, что приводит к образованию внутриартериальных тромбов и, потенциально, к инфаркту миокарда и инсульту. В поддержку своей атерогенной активности LPA также может представлять собой митоген и мотоген для VSMC, а также активатор эндотелиальных клеток и макрофагов. Согласно одному аспекту млекопитающие с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают преимущества от антагонистов рецептора LPA, которые предотвращают образование тромба и бляшек неоинтимы.

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего.

Используемый в настоящем документе термин «сердечно-сосудистое заболевание» относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды, или и то, и другое, включающим в себя без ограничения аритмию (предсердную или желудочковую или и ту, и другую); атеросклероз и его последствия; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; сердечную или сосудистую аневризму; 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, порок клапана сердца, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление; шок;

вазоконстрикцию (в том числе связанную с мигренью); сосудистую аномалию, воспаление, ограниченную одним органом или тканью недостаточность.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены способы предупреждения или лечения вазоконстрикции, атеросклероза и его последствий в виде ишемии миокарда, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и инсульта, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, или медикамента, которые включают в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены способы уменьшения сердечного реперфузионного повреждения после ишемии миокарда и/или эндотоксического шока, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены способы уменьшения сужения кровеносных сосудов у млекопитающего, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены способы снижения или предупреждения повышения давления крови у млекопитающего, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли.

Воспаление

Показано, что LPA регулирует иммунологические ответы путем модуляции активностей/функций иммунных клеток, таких как Т-/В-лимфоциты и макрофаги. В активированных Т-клетках LPA активирует продуцирование IL-2/пролиферацию клеток через LPA₁ (Gardell et al, *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 No.2 February 2006). Экспрессия индуцированных LPA генов воспалительного ответа опосредуется LPA₁ и LPA₃ (*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 пролиферация и цитокин-секретирующая активность в ответ на LPA иммунных клеток (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), активность агрегации тромбоцитов в ответ на LPA, ускорение миграционной активности в моноцитах, активация NF-κB в фибробласте,

повышение связывания фибронектина с поверхностью клетки и т. п. Таким образом, LPA связана с различными воспалительными/иммунными заболеваниями.

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении или предупреждении воспаления у млекопитающего. Согласно одному аспекту антагонисты LPA₁ и/или LPA₃ находят применение при лечении или предупреждении воспалительных/иммунных нарушений у млекопитающего. Согласно одному аспекту антагонист LPA₁ представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Примеры воспалительных/иммунных нарушений включают в себя псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительное заболевание мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, отторжение трансплантата при аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь «трансплантат против хозяина», красную волчанку, воспалительное заболевание, сахарный диабет типа I, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, кистозный фиброз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

Другие заболевания, нарушения или состояния

Согласно одному аспекту представлены способы лечения, предупреждения, обращения, остановки или замедления прогрессирования зависимых от LPA или опосредованных LPA заболеваний или состояний, когда это становится клинически очевидным, или лечения симптомов, ассоциированных или связанных с зависимыми от LPA или опосредованными LPA заболеваний или состояний, путем введения млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект уже характеризуется наличием зависимого от LPA или опосредованного LPA заболевания или состояния на момент введения или подвержен риску развития зависимого от LPA или опосредованного LPA заболевания или состояния.

Согласно некоторым аспектам активность LPA₁ у млекопитающего прямо или косвенно модулируется посредством введения (по меньшей мере однократного) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Такая модуляция предусматривает без ограничения снижение и/или ингибирование активности LPA₁. Согласно дополнительным

аспектам активность LPA у млекопитающего прямо или косвенно модулируют, в том числе снижают и/или ингибируют, путем введения (по меньшей мере однократного) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Такая модуляция предусматривает без ограничения снижение и/или ингибирование количества и/или активности рецептора LPA. Согласно одному аспекту рецептор LPA представляет собой LPA₁.

Согласно одному аспекту LPA оказывает сокращающее действие на клетку гладкой мускулатуры мочевого пузыря, выделенную из мочевого пузыря, и способствует росту эпителиальной клетки, полученной из предстательной железы (*J. Urology*, **1999**, 162, 1779-1784; *J. Urology*, **2000**, 163, 1027-1032). Согласно другому аспекту LPA сокращает мочевыводящие пути и предстательную железу *in vitro* и увеличивает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389).

Согласно некоторым аспектам представлены способы предупреждения или воздействия на рекрутинг эозинофилов, и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или Т-клеток, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым аспектам представлены способы лечения цистита, включающего в себя, например, интерстициальный цистит, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе способы предусматривают диагностику или определение того, страдает ли больной зависимым от LPA или опосредуемым LPA заболеванием или состоянием, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и определения того, отвечает ли пациент на лечение.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически приемлемые сольваты, которые являются антагонистами LPA₁ и применяются для лечения больных, страдающих одним или несколькими зависимыми от LPA или опосредуемыми LPA состояниями или заболеваниями, включающими в себя без ограничения легочный фиброз, почечный фиброз, печеночный фиброз, рубцевание, астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых,

инфаркт миокарда, аневризму, инсульт, рак, боль, пролиферативные нарушения и воспалительные состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления зависимые от LPA состояния или заболевания включают в себя те, при которых присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов зависимые от LPA или опосредуемые LPA заболевания или состояния включают в себя без ограничения фиброз органов, астму, аллергические нарушения, хроническое обструктивное заболевание легких, легочную гипертензию, легочный или плевральный фиброз, перитонеальный фиброз, артрит, аллергию, рак, сердечно-сосудистое заболевание, респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт и рак.

Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для улучшения снижения чувствительности роговицы, вызванного операциями на роговице, такими как лазерная кератопластика *in situ* (LASIK) или операция по удалению катаракты, снижения чувствительности роговицы, вызванного дегенерацией роговицы и вызванного этим симптома сухого глаза.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или предупреждении воспаления глаз и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или предупреждении болезни Шегрена или воспалительного заболевания с синдромом сухого глаза у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту LPA и рецепторы LPA (например, LPA₁) участвуют в патогенезе остеоартрита (Kotani *et al*, *Hum. Mol. Genet.*, **2008**, *17*, 1790-1797). Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или предупреждении остеоартрита у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту рецепторы LPA (например, LPA₁, LPA₃) участвуют в патогенезе ревматоидного артрита (Zhao *et al*, *Mol. Pharmacol.*, **2008**, 73(2), 587-600). Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или предупреждении ревматоидного артрита у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту рецепторы LPA (например, LPA₁) участвуют в адипогенезе (Simon *et al*, *J.Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в обеспечении образования жировой ткани у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

а. Анализы *in vitro*

Эффективность соединений в соответствии с настоящим изобретением в качестве ингибиторов LPA₁ может быть определена в анализе с функциональным антагонистом LPA₁. Клетки яичника китайского хомячка, надэкспрессирующие человеческий LPA₁, высевали в течение ночи (15000 клеток/лунку) в покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты (Greiner bio-one, № в каталоге 781946) в среду DMEM/F12 (Gibco, № в каталоге 11039). После культивирования в течение ночи клетки загружали индикаторным красителем на кальций (AAT Bioquest Inc., № в каталоге 34601) в течение 30 минут при 37°C. Клетки уравнивали до комнатной температуры в течение 30 минут перед анализом. Тестируемые соединения, солюбилизированные в DMSO, переносили в 384-луночные планшеты без связывания поверхности (Corning, № в каталоге 3575) с использованием акустического распределения Labcyte Echo и разбавляли аналитическим буфером [1× HBSS с кальцием/магнием (Gibco, № в каталоге 14025-092), 20 mM HEPES (Gibco, № в каталоге 15630-080) и 0,1% свободным от жирных кислот BSA (Sigma, № в каталоге A9205)] до конечной концентрации 0,5% DMSO. Разведенные соединения добавляли к клеткам посредством FDSS6000 (Hamamatsu) в конечных концентрациях, варьирующих от 0,08 нМ до 5 мкМ, а затем инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего добавляли LPA (Avanti Polar Lipids, № в каталоге 857130C) при конечных концентрациях 10 нМ для стимуляции клеток. Значение IC₅₀ соединения определяли как концентрацию исследуемого соединения, которое ингибировало 50% тока кальция, вызванного только LPA. Значение IC₅₀ соединения

определяли путем подгонки данных к 4-параметрическому логистическому уравнению (GraphPad Prism, San Diego CA).

b. Анализы *in vivo*

Провокация LPA с оцениванием гистамина в плазме

Самкам мышей CD-1 вводили дозу соединения перорально за 2 часа до провокации LPA. Затем мышам через хвостовую вену (IV) вводили дозу 0,15 мл LPA в 0,1% BSA/PBS (2 мкг/мкл). Точно через 2 минуты после провокации LPA мышей подвергают эвтаназии декапитацией и собирают кровь, слитую из туловища. Эти образцы совместно центрифугируют, а отдельные образцы объемом 75 мкл замораживают при -20°C до момента анализа гистамина.

Анализ гистамина в плазме проводили стандартными способами EIA (Enzyme Immunoassay). Образцы плазмы размораживали и разбавляли 1:30 в 0,1% BSA в PBS. Следовали протоколу EIA для анализа гистамина, описанному изготовителем (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA # 31).

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

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая в себя терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция также включает в себя по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая в себя терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. Согласно одному аспекту фармацевтическую композицию составляют для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, глазного введения или введения в уши. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу, жидкость, средство для ингаляции, раствор для назального аэрозоля, суппозиторий, суспензию, гель,

коллоид, дисперсию, суспензию, раствор, эмульсию, мазь, лосьон, глазные капли или ушные капли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, выбранных из кортикостероидов (например, дексаметазона или флутиказона), иммуносупрессантов (например, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противоракового средства, противовоспалительных средств, антагонистов рецепторов хемокинов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаста или зафирлукаста), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицеринкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутотаксина, противоотечных средств, антигистаминов (например, лоратидина), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (например, фузидовой кислоты, в частности, для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазола, в частности, для атопического дерматита), терапевтических средств на основе антитела против IgE (например, омализумаба), β -2 адренергических агонистов (например, альбутерола или сальметерола), других антагонистов PGD₂, действующих на другие рецепторы, таких как антагонисты DP, ингибиторов PDE4 (например, циломиласта), лекарственных средств, которые модулируют продуцирование цитокинов, например, ингибиторов TACE, лекарственных средств, которые модулируют активность Th2 цитокинов IL-4 и IL-5 (например, блокирующих моноклональных антител и растворимых рецепторов), агонистов PPAR γ (например, росиглитазона и пиоглитазона), ингибиторов 5-липоксигеназы (например, zileйтона).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя одно или несколько дополнительных противофиброзных средств, выбранных из пирфенидона, нинтаданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзицертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллина/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сульфата салбутамола, [Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-субстанции P, пентоксифиллина, меркаптаминбитартрата, обетихоловой кислоты, арамхола, GFT-505, сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, метформина, метрелептина, муромонаб-CD3, олтипразы, IMM-124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ, предусматривающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли человеку с зависимым от LPA или опосредованным LPA заболеванием

или состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления человеку уже вводят одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение одного или нескольких дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из кортикостероидов (например, дексаметазона или флутиказона), иммуносупрессантов (например, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противораковых средств, противовоспалительных средств, антагонистов хемокиновых рецепторов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаста или зафирлукаста), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибитором моноацилглицеринкиназы, ингибиторов фосфолипазы A₁, ингибиторов фосфолипазы A₂ и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутоаксина, противоотечных средств, антигистаминов (например, лоратидина), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (например, фузидовой кислоты, в частности, для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазола, в частности, для атопического дерматита), терапевтических средств на основе антитела против IgE (например, омализумаба), β -2 адренергических агонистов (например, альбутерола или сальметерола), других антагонистов PGD₂, действующих на другие рецепторы, таких как антагонисты DP, ингибиторов PDE4 (например, циломиласта), лекарственных средств, которые модулируют продуцирование цитокинов, например, ингибиторов TACE, лекарственных средств, которые модулируют активность Th2 цитокинов IL-4 и IL-5 (например, блокирующих моноклональных антител и растворимых рецепторов), агонистов PPAR γ (например, росиглитазона и пиоглитазона), ингибиторов 5-липоксигеназы (например, zileйтона).

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, представляют собой другие противofiброзные средства, выбранные из пирфенидона, нинтаданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзисертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллина/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сульфата сальбутамола, [Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-субстанции P, пентоксифиллина, меркаптаминобитартрата,

обетихоловой кислоты, арамола, GFT-505, сложного эйкозопентилэтилового эфира, метформина, метрелептина, муромонаб-CD3, олтипраза, IMM -124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из ингибиторов ACE, рамиприла, антагонистов АП, ирбесартана, антиаритмических средств, дронедафона, активаторов PPAR α , активаторов PPAR γ , пиоглитазона, розиглитазона, простаноидов, антагонистов рецептора эндотелина, ингибиторов эластазы, антагонистов кальция, бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов рецептора альдостерона, эплеренона, ингибиторов ренина, ингибиторов Rho-киназы, активаторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), sGC-сенситизаторов, ингибиторов PDE, ингибиторов PDE5, доноров NO, лекарственных средств из наперстянки, ингибиторов ACE/NEP, статинов, ингибиторы обратного захвата желчных кислот, антагонистов PDGF, антагонистов вазопрессина, акваретиков, ингибиторов NHE1, антагонистов фактора Ха, антагонистов фактора XIIIa, антикоагулянтов, антитромботических средств, ингибиторов тромбоцитов, профибролитиков, ингибиторов активируемого тромбином фибринолиза (TAFI), ингибитора PAI-1, кумаринов, гепаринов, антагонистов тромбксана, антагонистов серотонина, ингибиторов COX, аспирина, терапевтических антител, антагонистов GPIIb/IIIa, антагонистов ER, SERM, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов киназы RAF, ингибиторов p38 MAPK, пирфенидона, ингибиторов мультикиназы, нинтаданиба, сорафениба.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из моноклонального антитела Gremlin-1, моноклонального антитела PAI-1, промедиора (PRM-151, рекомбинантного человеческого пентраксина-2); FGF21, антагонистов TGF2, пан-антагонистов $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ и $\alpha\text{v}\beta$; ингибиторов FAK, ингибиторов TG2, ингибиторов LOXL2, ингибиторов NOX4, ингибиторов MGAT2, агонистов GPR120.

Описанные в настоящем документе фармацевтические составы могут вводиться субъекту различными способами посредством множества путей введения, включающих в себя без ограничения пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный или трансдермальный пути введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают в себя без ограничения водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки,

составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавящиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы в виде множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят местным путем. Согласно таким вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде ряда вводимых местным путем композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, шампуни, скрабы, мази для растирания, препараты-мазки, лечебные палочки, лечебные повязки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, средства для повышения тоничности, буферы и консерванты. Согласно одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль наносят на кожу местным путем.

Согласно другому аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ингаляции. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ингаляции, которая непосредственно нацелена на легочную систему.

Согласно другому аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют для интраназального введения. Такие составы включают в себя назальные спреи, назальные аэрозоли и т. п.

Согласно другому аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде глазных капель.

Согласно другому аспекту представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении медикамента для лечения заболевания, нарушения или состояний, при которых активность по меньшей мере одного рецептора LPA способствует патологии и/или симптомам заболевания или состояния. Согласно одному варианту осуществления этого аспекта рецептор LPA выбирают из LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ и LPA₆. Согласно одному аспекту рецептор LPA представляет собой LPA₁. Согласно одному аспекту заболевание или состояние представляет собой любое из заболеваний или состояний, указанных в настоящем документе.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, при которых (а) эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят млекопитающему системно; и/или

(b) эффективное количество соединения вводят млекопитающему перорально; и/или (c) эффективное количество соединения вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) эффективное количество соединения вводят путем ингаляции; и/или (e) эффективное количество соединения вводят путем назального введения; и/или (f) эффективное количество соединения вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (g) эффективное количество соединения вводят млекопитающему местным путем; и/или (h) эффективное количество соединения вводят путем глазного введения; и/или (i) эффективное количество соединения вводят млекопитающему ректально; и/или (j) эффективное количество вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов предусмотрены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе другие варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят один раз; (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз на протяжении одних суток; (iii) постоянно или (iv) непрерывно.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов предусмотрены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие многократное введение эффективного количества соединения, в том числе другие варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически в виде однократной дозы; (ii) время между несколькими введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно другим или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливают или дозу подлежащего введению соединения временно снижают; в конце лекарственных каникул введение дозы соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

Также представлен способ ингибирования физиологической активности LPA у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

Согласно одному аспекту представлен медикамент для лечения зависимого от LPA или опосредуемого LPA заболевания или состояния у млекопитающего, включающий в себя терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых случаях в настоящем документе раскрывается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении медикамента для лечения зависимого от LPA или опосредованного LPA заболевания или состояния.

В некоторых случаях в настоящем документе раскрывается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении или предупреждении зависимого от LPA или опосредуемого LPA заболевания или состояния.

Согласно одному аспекту представлен способ лечения или предупреждения зависимого от LPA или опосредованного LPA заболевания или состояния у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту зависимые от LPA или опосредованные LPA заболевания или состояния включают в себя без ограничения фиброз органов или тканей, рубцевание, заболевания печени, дерматологические состояния, рак, сердечно-сосудистое заболевание, респираторные заболевания или состояния, воспалительное заболевание, заболевание желудочно-кишечного тракта, заболевание почек, связанное с мочевыводящими путями заболевание, воспалительное заболевание нижних мочевыводящих путей, дизурию, частое мочеиспускание, заболевание поджелудочной железы, артериальную обструкцию, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в головной мозг, боль, периферическую невропатию и фибромиалгию.

Согласно одному аспекту зависимое от LPA или опосредованное LPA заболевание или состояние представляет собой респираторное заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления респираторное заболевание или состояние представляет собой астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), легочный фиброз, легочную артериальную гипертензию или острый респираторный дистресс-синдром.

Согласно некоторым вариантам осуществления зависимое от LPA или опосредуемое LPA заболевание или состояние выбрано из идиопатического легочного фиброза; другого диффузного паренхиматозного заболевания легких с другой этиологией, включающего в себя индуцированный лекарственным средством ятрогенный фиброз, индуцированный профессиональной и/или окружающей средой фиброз, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, метаболические нарушения накопления, семейное интерстициальное легочное заболевание); индуцированного излучением фиброза; хронического обструктивного заболевания легких (COPD); склеродермии; индуцированного блеомицином легочного фиброза; хронической

астмы; силикоза; индуцированного асбестом легочного фиброза; острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS); почечного фиброза; тубулоинтерстициального фиброза; гломерулярного нефрита; фокального сегментного гломерулярного склероза; нефропатии IgA-типа; гипертензии; синдрома Альпорта, фиброза кишечника; печеночного фиброза; цирроза; индуцированного алкоголем печеночного фиброза; индуцированного токсическими/лекарственными средствами печеночного фиброза; гемохроматоза; неалкогольного стеатогепатита (NASH); повреждения желчных протоков; первичного билиарного цирроза; индуцированного инфекцией печеночного фиброза; индуцированного вирусом печеночного фиброза; аутоиммунного гепатита; рубцевания роговицы; гипертрофического рубцевания; болезни Дюпюитрена, келоидов, фиброза кожи; кожной склеродермии; повреждения/фиброза спинного мозга; миелофиброза; сосудистого рестеноза; атеросклероза; артериосклероза; гранулематоза Вегенера; болезни Пейрони, хронического лимфоцитарного лейкоза, опухолевого метастазиса, отторжения трансплантированного органа, эндометриоза, неонатального респираторного дистресс-синдрома и невропатической боли.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описано зависимое от LPA или опосредованное LPA заболевание или состояние.

Согласно одному аспекту представлен способ лечения или предупреждения фиброза органов у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

Согласно одному аспекту фиброз органа включает в себя легочный фиброз, почечный фиброз или печеночный фиброз.

Согласно одному аспекту представлен способ улучшения легочной функции у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Согласно одному аспекту у млекопитающего был диагностирован легочный фиброз.

Согласно одному аспекту раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (обычной интерстициальной пневмонии) у млекопитающего.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения диффузных паренхиматозных интерстициальных заболеваний легких у млекопитающего: ятрогенных индуцированных лекарственным средством, индуцированных профессиональными/окружающими условиями (легкое фермера), гранулематозных заболеваний (саркоидоза, аллергического

альвеолита), коллагеноза сосудов (склеродермии и других), альвеолярного протеиноза, грануломатоза клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, синдрома Германского-Пудлака, туберозного склероза, нейрофиброматоза, метаболических нарушений накопления, семейного интерстициального легочного заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения фиброза после трансплантации, связанного с хроническим отторжением, у млекопитающего: облитерирующего бронхиолита при трансплантации легкого.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения фиброза кожи у млекопитающего: кожной склеродермии, болезни Дюпюитрена, келоидов.

Согласно одному аспекту раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения печеночного фиброза с циррозом или без такового у млекопитающего: индуцированного токсическим/лекарственным средством (гемохроматоза), алкогольной болезни печени, вирусного гепатита (вызванного вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, HCV), неалкогольной болезни печени (NAFLD, NASH), метаболического и аутоиммунного заболевания.

Согласно одному аспекту раскрываемые в настоящем документе соединения применяют для лечения почечного фиброза у млекопитающего: тубулоинтерстициального фиброза, гломерулярного склероза.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов, связанных с лечением зависимых от LPA заболеваний или состояний, предусмотрены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие введение по меньшей мере одного дополнительного средства в дополнение к введению соединения, характеризующегося структурой формул (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно различным вариантам осуществления каждое средство вводят в любом порядке, в том числе одновременно.

Согласно любому из раскрываемых в настоящем документе вариантов осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения вводят человеку.

Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения вводят перорально.

Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения применяют в качестве антагонистов по меньшей мере одного рецептора LPA. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения применяют для ингибирования активности по меньшей

мере одного рецептора LPA или для лечения заболевания или состояния, на которое оказало бы благотворное воздействие ингибирование активности по меньшей мере одного рецептора LPA. Согласно одному аспекту рецептор LPA представляет собой LPA₁.

Согласно другим вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения применяют для составления медикамента для ингибирования активности LPA₁.

Представлены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, в которой указывается на то, что соединение или композиция, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват применяют для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA или для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, на которое оказало бы благотворное воздействие ингибирование активности по меньшей мере одного рецептора LPA.

VI. Общий синтез, включая схемы

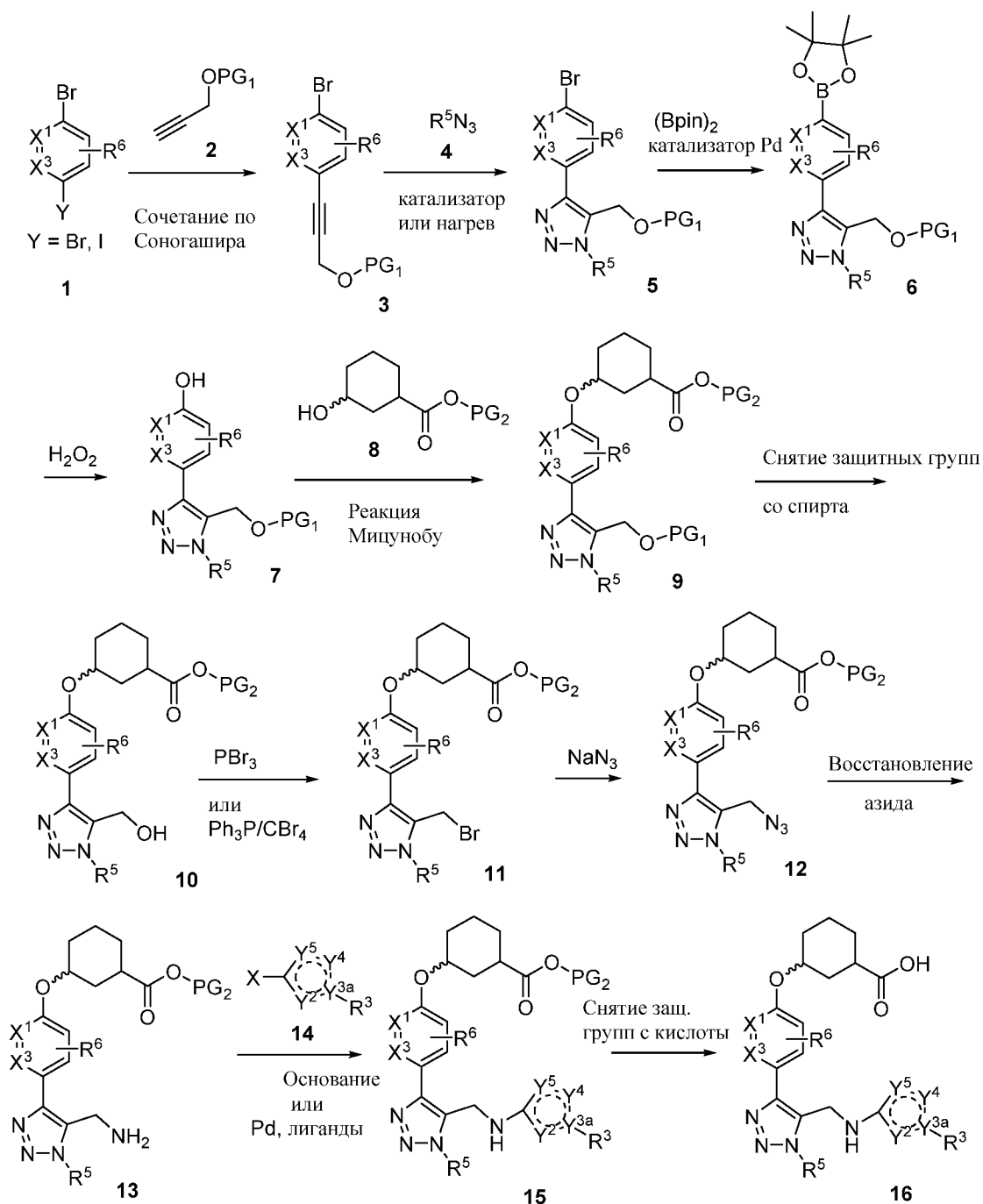
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными специалисту области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из области органического синтеза, или при помощи их вариантов, как отмечено специалистами области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Реакции проводили в растворителе или в смеси растворителей, подходящих для реагентов и материалов, используемых и подходящих для осуществляемых превращений. Специалистам области органической химии будет понятно, что такие функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предлагаемым превращениям. Иногда будет требоваться оценка модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы способа относительно другой для получения необходимого соединения по настоящему изобретению.

Также будет отмечено, что другим основным рассмотрением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описано много альтернатив для квалифицированного специалиста-

На схеме 1 описан синтез аминоксидметилтриазоларилоксициклогексильных кислот 16. Дигалоген (предпочтительно, дибром) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 соединяли с соответствующим образом защищенным (например, как тетрагидропиранильный эфир) пропаргильным спиртом 2 при условиях Соногашира (например, Alper, P. et al, WO 2008097428) с получением соответствующего бромарил- или бромгетероарил-защищенного пропаргильного спирта 3. При помощи тепловой реакции алкина 3 с алкилазидом 4 (с или без соответствующего катализатора; Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939 или Boren, B. C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930) получали соответствующие защищенные гидроксиметилтриазольные региоизомеры, из которых может быть выделен требуемый триазольный региоизомер 5. Путем осуществления взаимодействия бромарил- или бромгетероарилтриазолов 5 с пинаколдиборонатом в присутствии соответствующего катализатора переходного металла (такого как палладий, например, Ishiyama, T. et al, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510) получали соответствующий пинаколборонат 6, который затем окисляли пероксидом водорода с получением соответствующего фенола или гидроксигетероарена 7 (например, Fukumoto, S. et al, WO 2012137982). Путем осуществления взаимодействия фенола/гидроксигетероарена 7 с 3-гидроксициклоалкиловым сложным эфиром 8 при условиях реакции Мицунобу (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2551-2651) получали соответствующий сложный эфир триазолциклоалкильного эфира 9. Снятием

защитных групп с гидрокситриазола 9 получали триазольный спирт 10, который затем подвергали взаимодействию с PBr_3 (или другим слабым бромлирующим средством, таким как $SVBr_4/Ph_3P$) с получением соответствующего бромида 11. Заменой бромида 11 на NaN_3 (или другие эквивалентные азиду реагенты) получали азид 12, который подвергали восстановлению (например, восстановление Штаудингера с Ph_3P /водой) с получением амина 13. Затем осуществляли взаимодействие амина 13 с соответствующим галогеназолом 14 в присутствии соответствующего основания (реакция нуклеофильного ароматического замещения) или при помощи Pd-катализируемого аминирования с получением триазоламиноазолов 15, которые затем подвергали снятию защитных групп со сложного эфира с получением требуемых триазолазоларилоксициклоалкильных кислот 16.

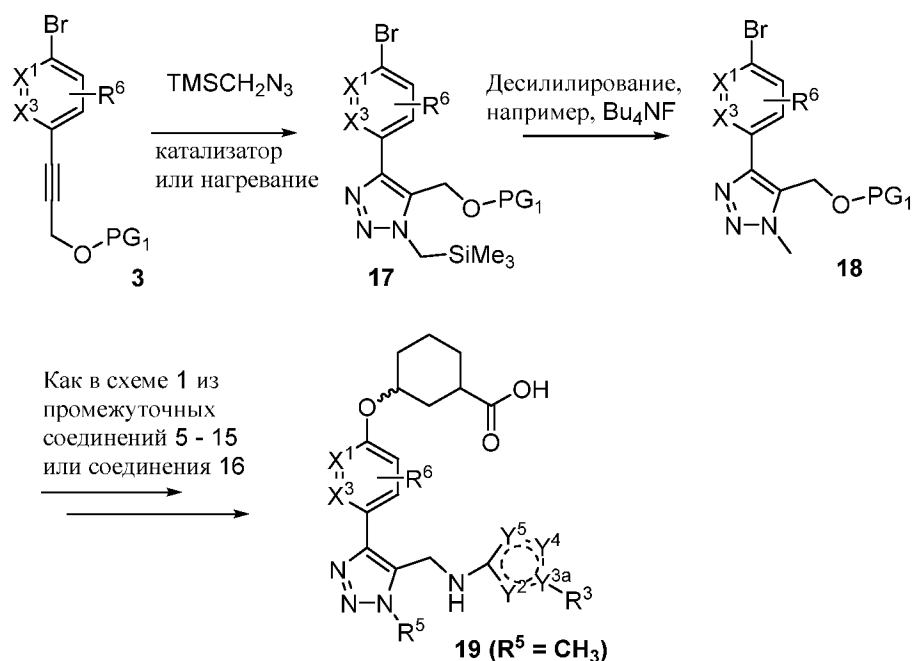
Схема 1



Для конкретного примера аналогов 19, где $R^5 = CH_3$ (схема 1A), вместо применения алкилазида для циклоприсоединения к защищенному гидроксильному алкину 3, триметилсилилазид является конкурентным реагентом для замены (Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939), который может быть использован или при температурных, или при катализируемых переходным металлом условиях (Boren, B.C. et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930). При этих условиях требуемый триазольный региоизомер 17 получали как основной продукт реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, а триметилсилильную группу затем удаляли при стандартных условиях десилилирования (например, Bu_4NF , как в Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939) с получением метилтриазола 18. Это промежуточное соединение 18 затем подвергали той же

последовательности синтеза, как описано для синтеза аминоксантириазольных кислот 16, из триазольного промежуточного соединения 5 на схеме 1 с получением метилтриазиламиноазольных кислот 19.

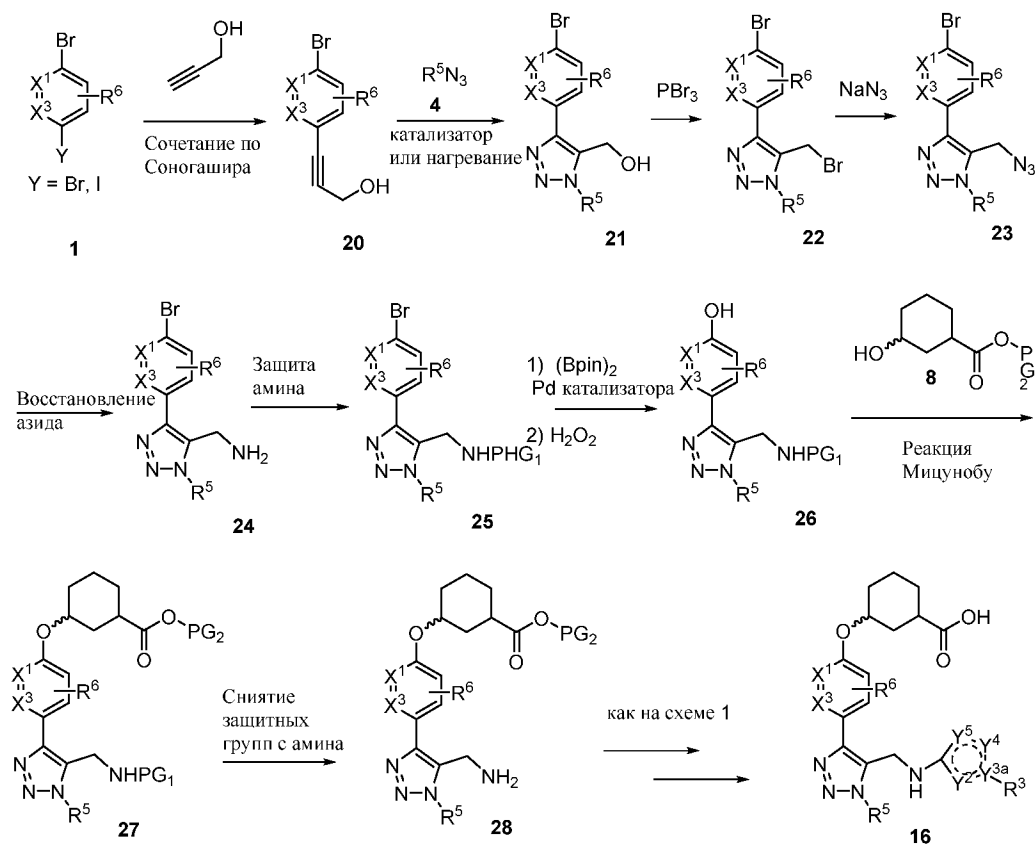
Схема 1А



На схеме 2 описан альтернативный путь синтеза аминоксантириазольных кислот 16. Дигалоген (предпочтительно, дибром) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 соединяли с пропаргильным спиртом при условиях Соногашира (Alper, P. et al, WO 2008097428) с получением соответствующего бромарил- или бромгетероарил-пропаргильного спирта 20. При помощи тепловой реакции алкина 20 с алкилазидом 4 (с или без соответствующего катализатора, Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939; Boren, B.C. et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930) получали соответствующие региоизомерные гидроксиметилтриазолы, из которых может быть выделен требуемый триазольный региоизомер 21. Путем осуществления взаимодействия триазольного спирта 21 с PBr_3 получали соответствующий бромид 22. Заменой бромида 22 на NaN_3 (или другие азидные реагенты) получали азид 23, который подвергали восстановлению с получением амина 24. Защитой первичного амина 24 получали промежуточное соединение 25. Бромарил/гетероарилтриазол 25 затем превращали в гидроксидарил или гидроксигетероарилтриазол 26 при помощи соответствующего бороната с применением 2-стадийной последовательности [$\text{B}(\text{pin})_2/\text{Pd}$ -катализатор, с последующей обработкой H_2O_2], описанной на схеме 1. Путем осуществления взаимодействия

гидроксиарил/гетероарилтриазола 26 с 3-гидроксициклоалкильным сложным эфиром 8 при условиях реакции Мицунобу получали соответствующий сложный эфир триазолциклоалкильного эфира 27. Снятие защитных групп с аминотриазола 27 получали триазамин 28, который затем реагировал с соответствующим галогеназолом 14 (как описано на схеме 1) с получением требуемых триазазоларилиоксициклоалкильных кислот 16.

Схема 2



На схеме 3 описан альтернативный синтез аминоазолтриазольных кислот 16. Триазолбромид 11 может реагировать с соответствующим аминоазолом 29 или при основных условиях (реакция нуклеофильного замещения аминоазола бромидом), или при катализе при помощи переходного металла (например, палладиевый катализатор в присутствии соответствующих лигандов) с получением триазаминоазолциклогексильного эфира 15. Последующим снятием защитных групп со сложного эфира 15 получали триазаминоазолциклогексильные кислоты 16.

Схема 3

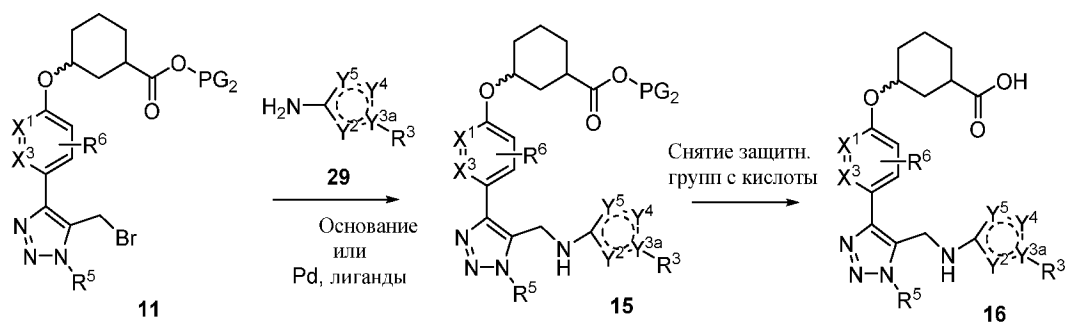
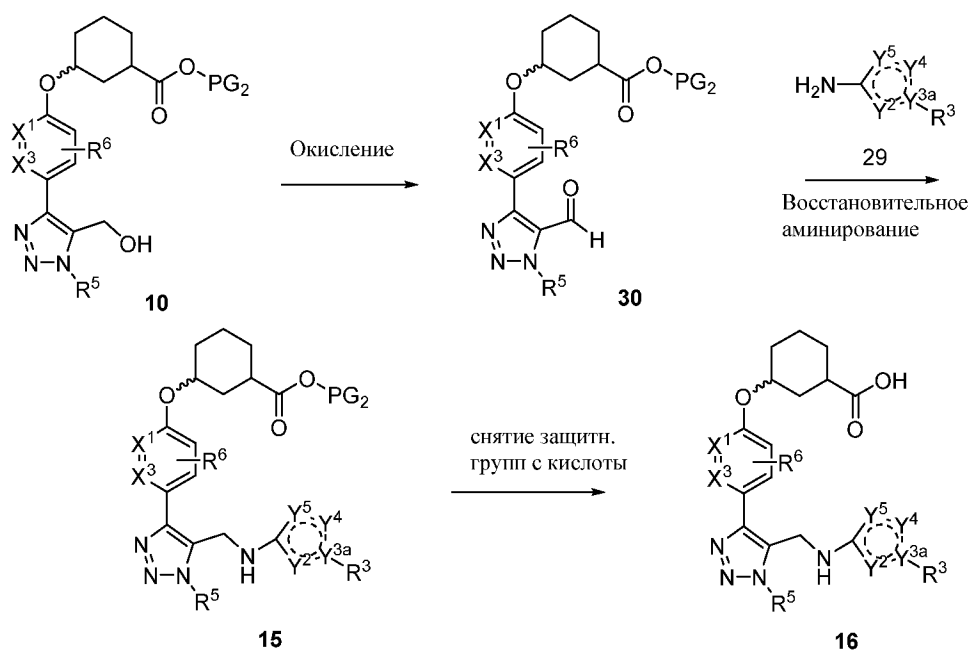


Схема 4 описан альтернативный синтез аминоксатриазольных кислот 16. Триазольный спирт 10 окисляли до триазоляльдегида 30 (например, при помощи перйодинана Десс-Мартина или окисления Сверна). Альдегид 30 затем может подвергаться восстановительному аминированию при помощи соответствующего аминоксатриазола 29 (например, при помощи триацетоксиборгидрида натрия, см. Abdel-Magid, A. F., et. al., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862) с получением триазоламиноксатриазольного сложного эфира 15. Последующим снятием защитных групп со сложного эфира 15 получали триазоламиноксатриазольные кислоты 16.

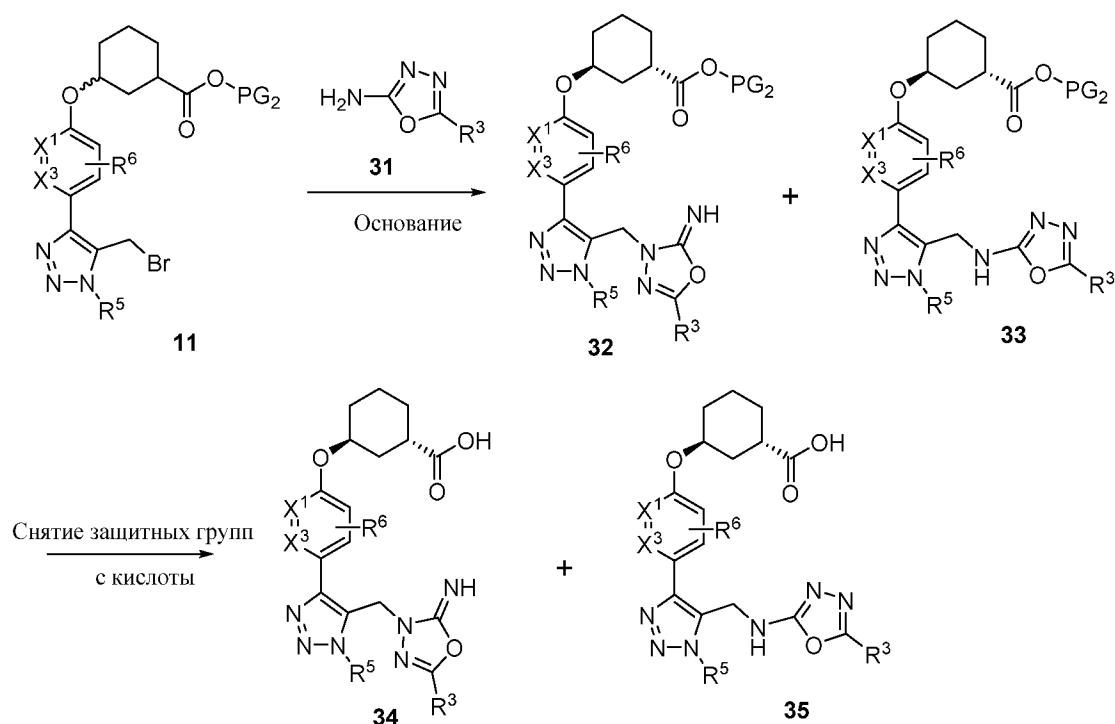
Схема 4



На схеме 5 описан случай, где соответствующе замещенный 2-амино-1,3,4-оксадиазол депротонирован основанием (например, гидридом натрия), которое впоследствии подвергали реакции с триазолбромидом 11. В дополнение к прямой замене бромид 2-амино-1,3,4-оксадиазолом с получением триазоламиноксатриазола 33 продукт, полученный из реакции при атоме азота в 3-положении оксадиазола (триазол-1,3,4-

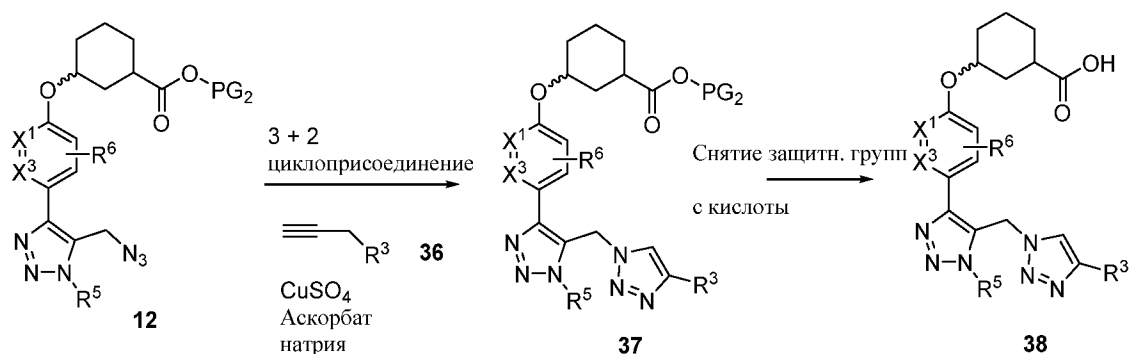
оксадиазол-2(3H)-имин 32), также образовывался. С триазол-2-амино-1,3,4-оксадиазольных сложных эфиров 33, а также триазол-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-иминовых сложных эфиров 32 затем снимали защитные группы с получением соответствующих триазол-2-амино-1,3,4-оксадиазолциклогексильных кислот 35, а также триазол-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-иминовых циклогексильных кислот 34.

Схема 5



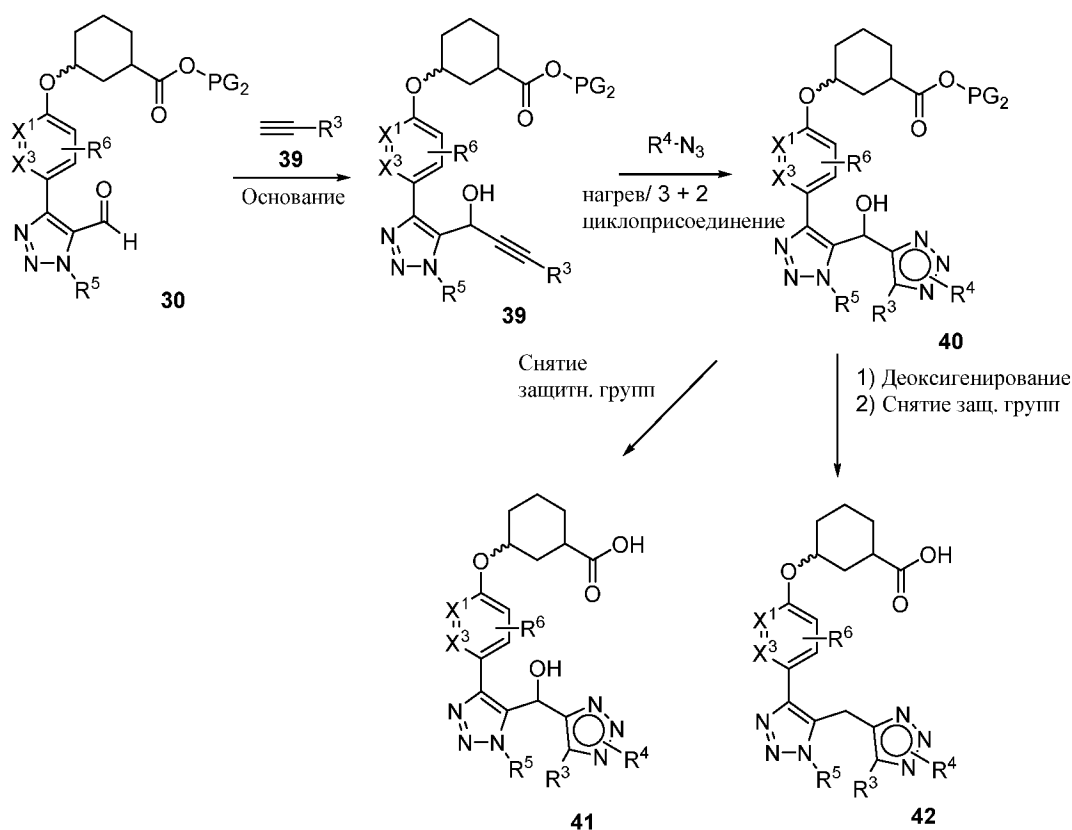
На схеме 6 описан синтез N-связанных бистриазолциклогексильных кислот 37. Триазолазид 12 подвергали опосредованному Cu [3+2] циклоприсоединению (например Haldon, E., *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 9528-9550) с соответствующим образом замещенным алкином 36 с получением 1,2,3-триазольного сложного эфира 37, с которого снимали защитные группы с получением бис-триазолциклогексильных кислот 37.

Схема 6



На схеме 7 описан синтез С-связанных бис-триазольных кислот 41 и 42. Триазоляльдегид 30 реагировал с соответствующим металлизированным алкином (полученным из обработки алкина 39 соответствующим основанием, например, *n*-BuLi или трет-BuLi) с получением триазолалкинового спирта 39. Триазолалкиновый спирт затем реагировал с соответствующим алкил/арилазидом с получением соответствующего 1,2,3-триазолового спирта 40. Снятием защитных групп с бис-триазолциклогексильного сложного эфира получали гидроксил-бис-триазолциклогексильные кислоты 41. Альтернативно, 1,2,3-триазоловый спирт 40 может быть деоксигенирован (например Herrmann, J. M. et al, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 7017-7027), после чего снятием с защитных групп с промежуточного соединения бис-триазолциклогексильного сложного эфира получали бис-триазолциклогексильные кислоты 42.

Схема 7



На схеме 8 описан синтез триазол-1,2,4-оксадиазолциклогексильных кислот 49. Триазоляльдегид 30 реагировал с реагентом Виттига (например, соединение 43) с получением триазоленольного эфира 44, который подвергали опосредованному кислотой гидролизу с получением гомологированного альдегида 30 с последующим окислением до соответствующей кислоты 45 (например, $NaClO_2$, см. Lindgren, B. O., *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888). Сочетанием триазольной кислоты 45 с соответствующим гидразидом 46

(например, с HATU) получали триацетилгидразид 47, который подвергали реакции с соответствующим дегидрирующим средством (например, реагентом Бургесса) с получением триазол-1,2,4-оксадиазола 48. Снятием защитных групп с триазольного сложного эфира 48 получали триазол-1,2,4-оксадиазолциклогексильные кислоты 49.

Схема 8

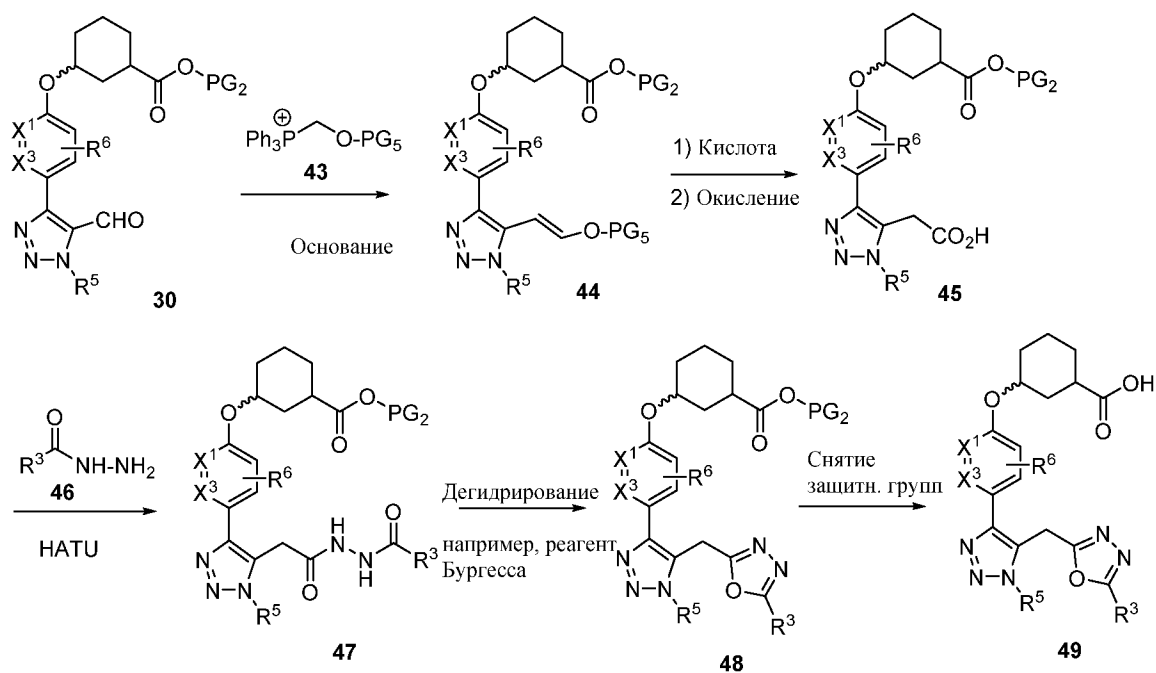
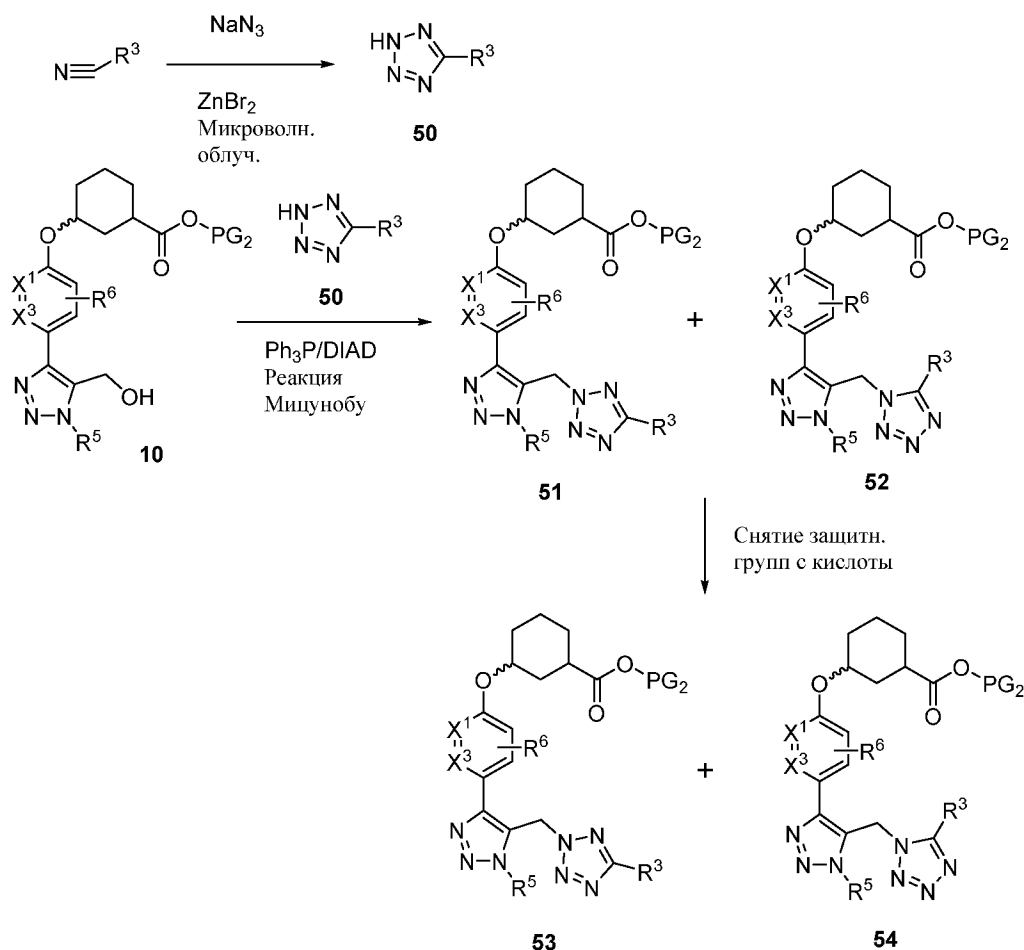


Схема 9 описан синтез тетразолциклогексильных кислот 53 и 54. Нитрил (R^3 = алкил, арил, гетероарил) реагировал при условиях микроволнового облучения с NaN_3 в присутствии кислоты Льюиса (например, ZnBr_2) с получением соответствующих замещенных тетразолов 50. Тетразол 50 реагировал с циклогексильным сложным эфиром триазолового спирта 10 при условиях реакции Мицунобу с получением региоизомерных тетразолов 51 и 52. Снятием защитных групп с циклогексильных сложных эфиров 51 и 52 получали региоизомерные тетразолтриазолциклогексильные кислоты 53 и 54.

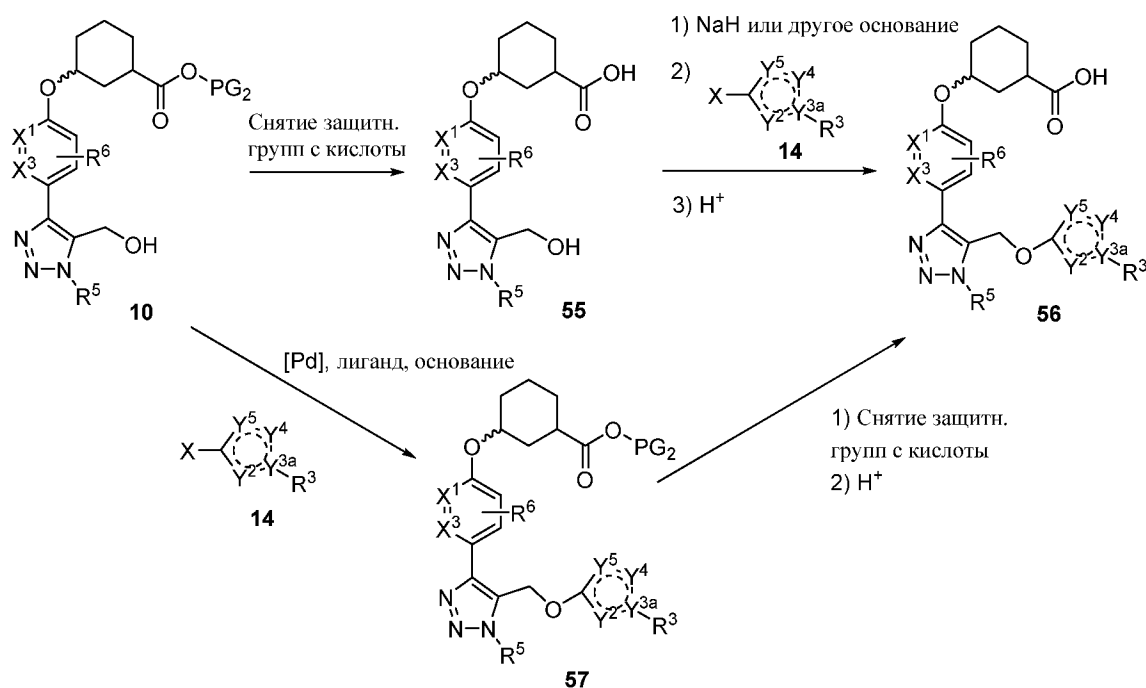
Схема 9



На схеме 10 описан синтез гетероариллокситриазолпиридилоксициклогексан-содержащих кислот 56. Со сложного алкилового эфира циклогексанкарбоновой кислоты 10 снимали защитные группы с получением соответствующей гидроксиметилтриазолциклогексилкарбоновой кислоты 55. Реакцией $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ аниона соединения 55 с гетероарилалогенидом 14, а затем подкислением получали требуемые гетероариллоксиметилтриазолпиридилоксициклогексанкарбоновые кислоты 56.

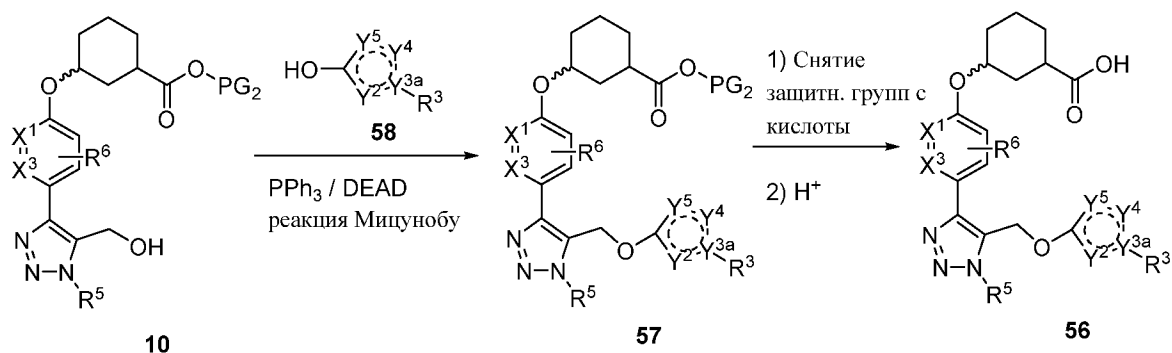
Альтернативно, сложноэфирный спирт 10 может взаимодействовать с гетероарилгалогенидом 14 при каталитических условиях с переходным металлом (например, опосредованный Pd-лигандом) с получением гетероариллоксиметилтриазола 57, затем после снятия защитных групп со сложного эфира, а затем подкисления получали требуемые гетероариллоксиметилтриазолпиридилоксициклогексанкарбоновые кислоты 56.

Схема 10



На схеме 11 описан альтернативный синтез гетероарилокси-триазол-пиридилоксициклогексан-содержащих кислот **56**. Сложноэфирный спирт **10** может взаимодействовать с гетероарилгидроксисоединениями **14** при условиях реакции Мицунобу с получением гетероарилоксиметилтриазола **57**, из которого после снятия защитных групп со сложного эфира, а затем подкислением получали требуемые гетероарилоксиметилтриазол-пиридилоксициклогексанкарбоновые кислоты **56**.

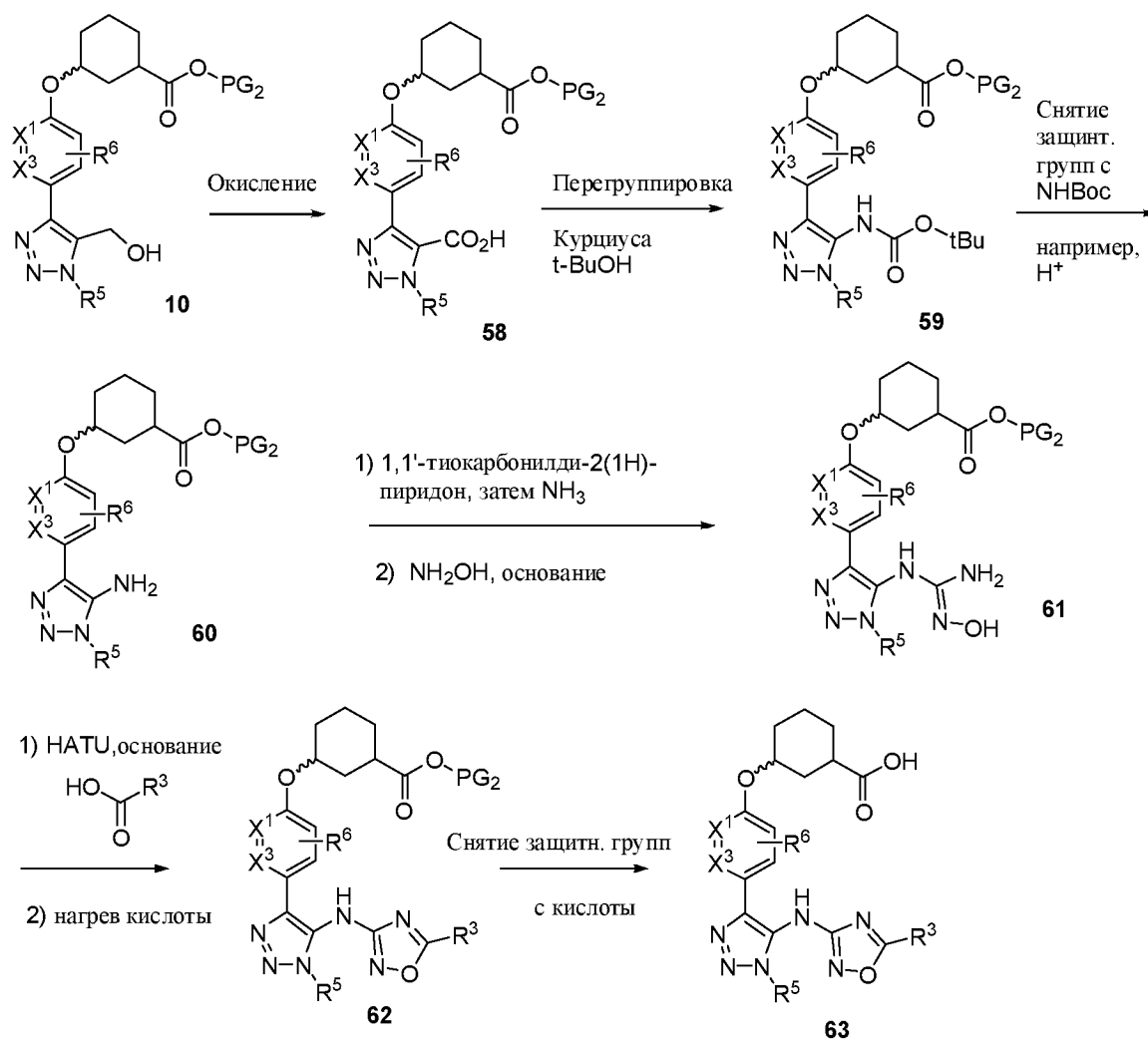
Схема 11



На схеме 12 описан синтез триазоламиноазольных кислот **63**. Циклогексиловый эфир триазольного спирта **10** окисляли до карбоновой кислоты **58** (например, прямо до кислоты при помощи пиридиния дихромата или 2-стадийной процедурой при помощи альдегида [окисление Сверна или перйодинан Десса-Мартина, а затем окисление NaClO₂ до кислоты, например Lindgren, В. О., *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888]). Перегруппировкой Курциуса соединения **58** в присутствии трет-бутанола получали триазол-NH-Вос-карбамат

59. Снятием защитных групп с триазол-NH-Вос-карбамата 59 при кислотных условиях получали триазоламин 60. Триазоламин 60 превращали в гидроксигуанидин 61 за две стадии. Сочетанием гидроксигуанидина 60 с соответствующей карбоновой кислотой (например, с HATU), а затем опосредованным кислотой дегидрированием при нагревании получали аминоксadiaзол 62. Снятием защитных групп со сложного эфира 62 получали требуемые триазоламинооксadiaзолциклогексильные кислоты 63.

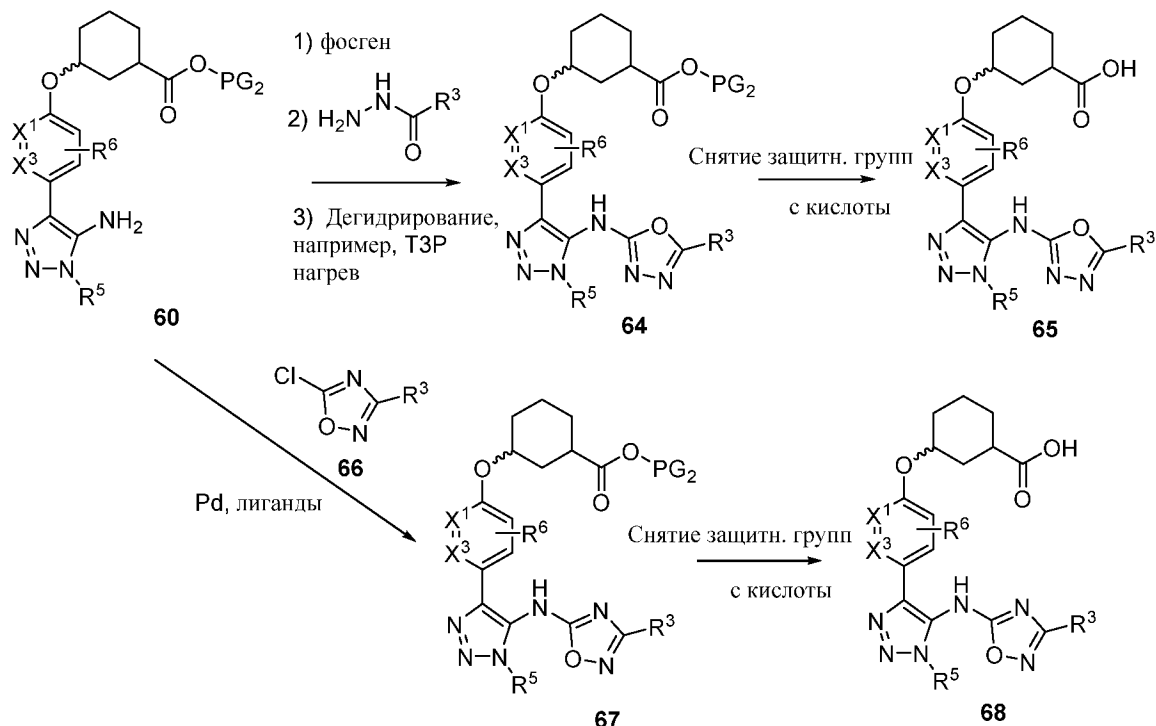
Схема 12



На схеме 13 описан синтез триазоламинооксadiaзольных кислот 65 и 68. Триазоламин 60 взаимодействовал с фосгеном, а затем добавляли соответствующим образом замещенный гидразид. Последующим дегидрированием (например, при помощи ТЗР) с нагреванием получали триазоламинооксadiaзол 64. Снятием защитных групп со сложного эфира 63 получали требуемые триазоламинооксadiaзолциклогексильные кислоты 65. Альтернативно, триазоламин 60 подвергали катализируемой переходным металлом реакции кросс-сочетания с соответствующим образом замещенного галогеноксadiaзола 66 с получением аминоксadiaзола 67, который затем подвергали

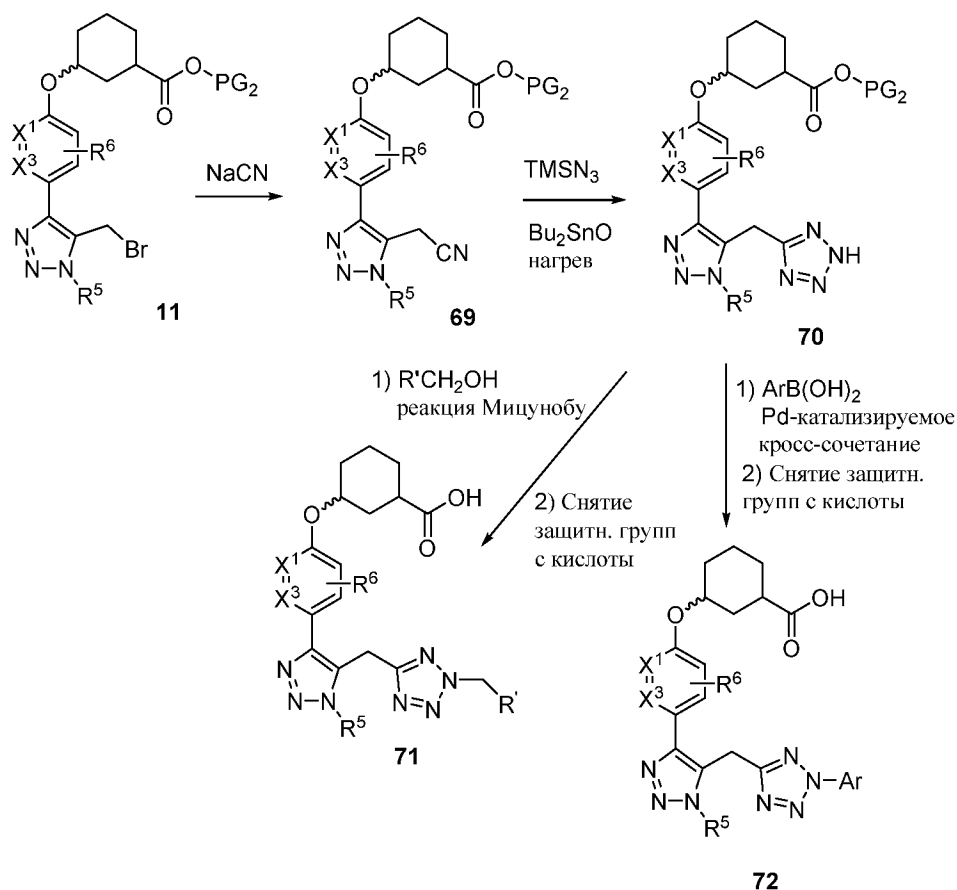
снятию защитных групп со сложного эфира с получением требуемых триазоламинооксидиазолциклогексильных кислот 68.

Схема 13



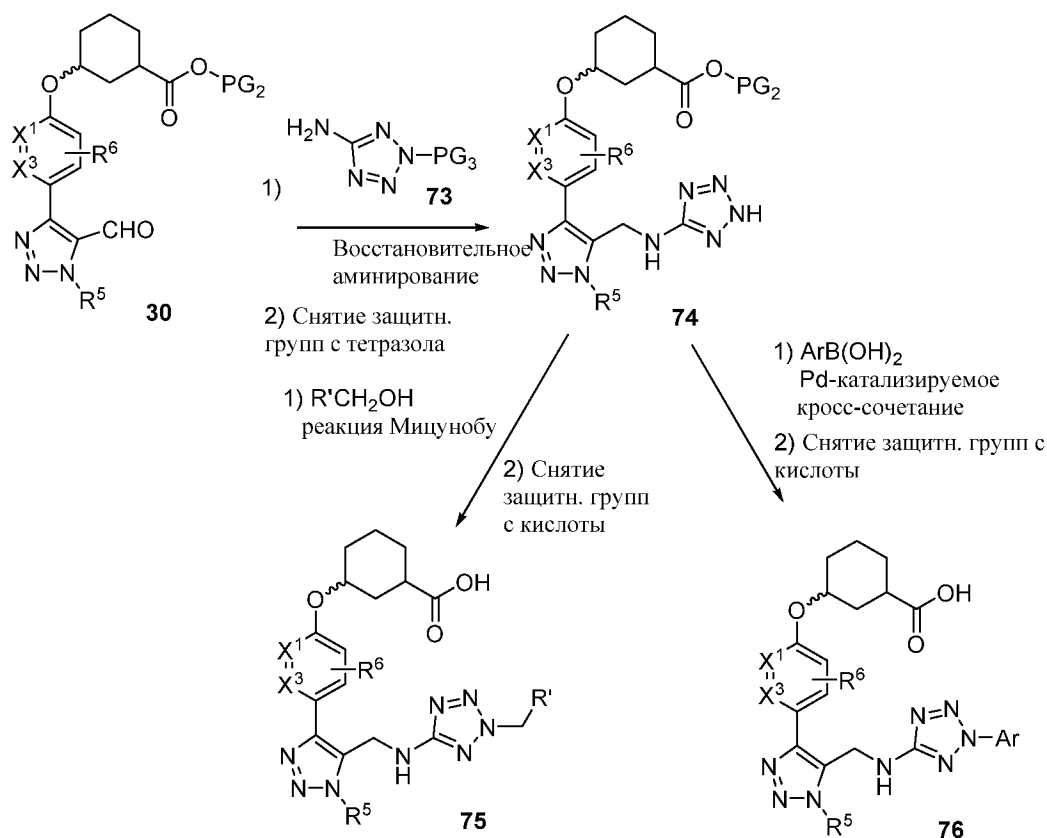
На схеме 14 описан синтез триазолтетразолциклогексильных кислот 71 и 72. Реакцией триазолбромиды 11 с цианидом получали нитрил 69, который затем подвергали опосредованной диалкилолова оксидом реакции циклоприсоединения с TMSN_3 (Wittenberger, S., et al, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4139-4141) с получением триазолтетразола 70. Реакцией тетразола 70 с соответствующим спиртом при условиях реакции Мицунобу с последующим снятием защитных групп со сложного эфира получали требуемые триазолаалкилтетразолциклогексильные кислоты 71. Реакцией тетразола 70 с арил- или гетероарилбороновыми кислотами при условиях реакции кросс-сочетания Чан-Лама (Qiao, J. X., et al, *Synthesis*, **2011**, 829-856) с последующим снятием защитных групп со сложного эфира получали требуемые триазоларил/гетероарилтетразолциклогексильные кислоты 72.

Схема 14



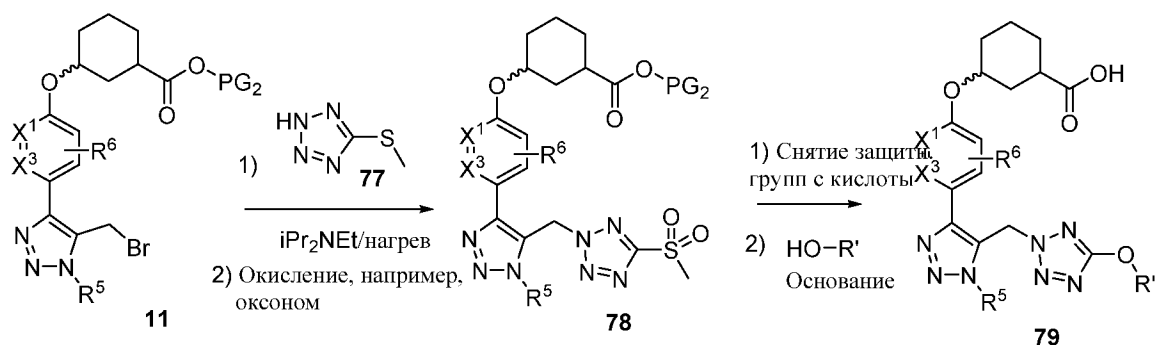
На схеме 15 описан синтез триазоламинотетразолциклогексильных кислот 75 и 76. Восстановительным аминированием (например, с $NaBH(OAc)_3$) триазолальдегида 30 с защищенным аминотетразолом 73 с последующим снятием защитных групп с тетразола получали триазоламинотетразол 74. Реакцией тетразола 74 с соответствующим спиртом при условиях реакции Мицунобу с последующим снятием защитных групп со сложного эфира получали требуемые триазолакилтетразолциклогексильные кислоты 75. Реакцией тетразола 74 с арил- или гетероарилбороновыми кислотами при условиях реакции кросс-сочетания Чан-Лама (Qiao, J. X., et al, *Synthesis*, **2011**, 829-856) с последующим снятием защитных групп со сложного эфира получали требуемые триазол-арил/гетероарилтетразолциклогексильные кислоты 76.

Схема 15



На схеме 16 описан синтез триазолалкокситетразолциклогексильных кислот **79**. Осуществляли взаимодействие триазолбромида **11** с 5-(метилтио)-2Н-тетразолом **77** с получением триазолтетразолсульфида, который подвергали окислению (например, Oxone®) до тетразолсульфона **78**. Снятием защитных групп со сложного эфира **78** с последующей заменой сульфона соответствующим алкоксидом (из обработки спирта $\text{R}^3\text{-OH}$ соответствующим основанием, например $\text{KN}(\text{TMS})_2$) получали требуемые триазолалкокситетразолциклогексильные кислоты **79**.

Схема 16



VII. Примеры

Следующие примеры предложены в качестве иллюстративных, в виде частичного объема и конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и не

предусмотрены для ограничения объема настоящего изобретения. Аббревиатуры и химические символы обладают своими обычными и привычными значениями, если не отмечено иное. Если не указано иное, описанные в настоящем изобретении соединения получали, выделяли и характеризовали с применением схем и других способов, раскрытых в настоящем изобретении, или они могут быть получены с их применением.

В случае необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали химически чистые или чистые для HPLC растворители. Если не отмечено иное, все коммерчески полученные реагенты использовали при получении.

Реакции под микроволновым облучением проводили с применением прибора 400W Biotage Initiator в сосудах для микроволновых реакций при микроволновом облучении (2,5 ГГц).

HPLC/MS и препаративные/аналитические HPLC способы, используемые при характеристике или очистке соединений примеров

Спектры ЯМР (ядерно-магнитный резонанс) обычно регистрировали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги сообщали в ppm относительно тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные ^1H ЯМР обычно сообщали следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, br s = уширенный синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = видимый), константы связи (Гц) и интеграция.

В примерах, где спектры ^1H ЯМР собирали в d_6 -DMSO, часто использовали последовательность подавления сигнала воды. Такая последовательность эффективно подавляет сигнал воды и любые протонные пики на том же участке обычно от 3,30 до 3,65 ppm, которые будут влиять на общую интеграцию протонов.

Термин HPLC относится к прибору высокоэффективной жидкостной хроматографии Shimadzu с одним из следующих способов:

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

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:воде (95:5)

TFA буфер pH = 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-2: XBridge Phenyl ($4,6 \times 150$ мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:воде (95:5)

TFA буфер pH = 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм.

Подвижная фаза: 30% EtOH-гептан (1:1)/70% CO₂

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

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

Подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

Температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

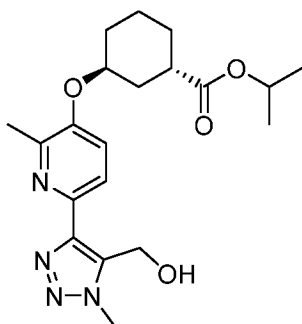
HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;

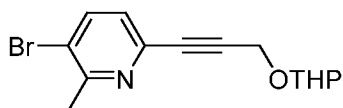
Подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;

Температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

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

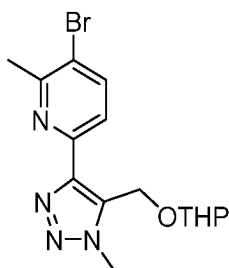


Промежуточное соединение 1A. 3-Бром-2-метил-6-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)пиридин



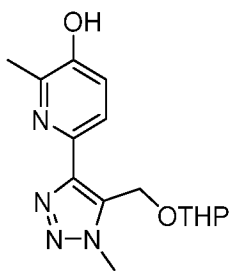
К раствору 2,5-дибром-6-метилпиридина (5 г, 21,11 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пирана (4,44 г, 31,7 ммоль) в MeCN (42,2 мл) добавляли Et₃N (8,83 мл, 63,3 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере N₂, затем добавляли (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,74 г, 1,06 ммоль) и CuI (0,20 г, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч, после чего реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме; остаток хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (6,0 г, 20,3 ммоль, 96% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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). LCMS, [M+H]⁺ = 298,0.

Промежуточное соединение 1B. 3-Бром-2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин



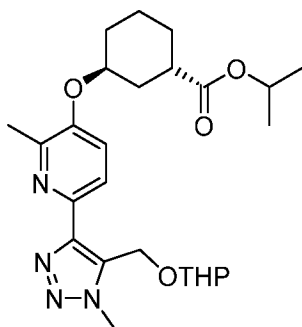
Раствор промежуточного соединения 1A (6,0 г, 20,3 ммоль) в толуоле (20 мл) и TMSCH₂N₃ (7,85 г, 60,8 ммоль) нагревали при 90°C в атмосфере Ar в течение 15 ч, затем охлаждали до к. т. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в THF (20 мл). К смеси добавляли TBAF (20,3 мл 1 М раствора в THF, 20,3 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин реакцию завершали, как определено методом аналитической HPLC. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (2,1 г, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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 (m, 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).

Промежуточное соединение 1C. 2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол



К дегазированному раствору (барботированному Ar 3×) промежуточного соединения 1B (213 мг, 0,60 ммоль), бис(пинаколято)дибора (230 мг, 0,91 ммоль) и KOAc (178 мг, 1,81 ммоль) в THF добавляли Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закупоренной пробирке при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный пинаколборонатный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. К раствору неочищенного пинаколборонатного продукта (241 мг, 0,603 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли H₂O₂ (0,19 мл 30% водн. раствора, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением насыщ. водн. Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (150 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400M Гц, CDCl₃) δ 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). LCMS, [M+H]⁺ = 291,2.

Промежуточное соединение 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)пирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

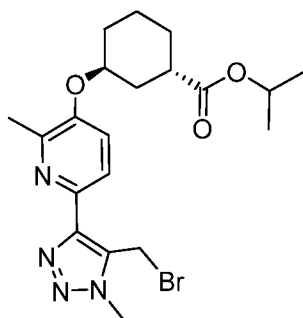


К раствору промежуточного соединения 1C (1,18 г, 4,06 ммоль) и (1S, 3R)-изопропил-3-гидроксицикло-гексанкарбоксилата (синтезировали согласно процедуре, описанной в заявке на патент США 2007/0197788A1, 1,51 г, 8,13 ммоль) в толуоле (81 мл) добавляли Bu_3P (3,17 мл, 12,2 ммоль). К этой перемешиваемой смеси добавляли (Е)-дiazen-1,2-диилбис(пиперидин-1-ил-метанон) (3,08 г, 12,2 ммоль) порционно и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 120 мин, затем охлаждали до к. т. На этом этапе методом LCMS реакционной смеси наблюдали требуемый продукт. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (1,2 г, 2,62 ммоль, 64,4% выход) в виде белой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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).

Промежуточное соединение 1

К раствору промежуточного соединения 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 к. т., разбавляли водой и нас. водн. NaHCO_3 , затем экстрагировали при помощи EtOAc (3 $\times$ 10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного соединения в виде белой пены (1,36 г, 3,63 ммоль, 98% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

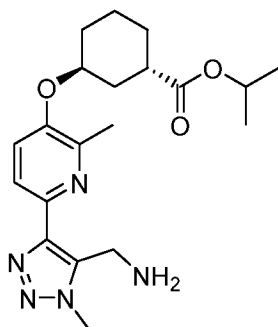
Промежуточное соединение 2. (1S,3S)-Изопропил-3-((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



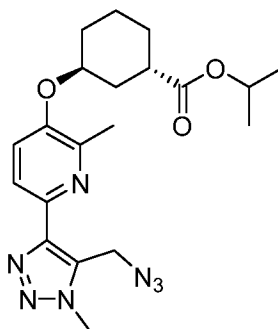
К 0°C раствору промежуточного соединения 1 (0,28 г, 0,721 ммоль) в DME (7 мл) добавляли PBr_3 (0,17 мл, 1,802 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к.

т., затем охлаждали до 0°C и нейтрализовали нас. водн. NaHCO₃ до значения pH ~ 7. Смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (5 мл) и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин) с получением указанного соединения (300 мг, 0,665 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M + H]⁺ = 451,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 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).

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



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

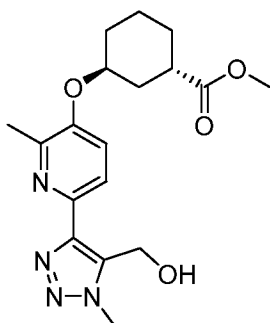


К раствору промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли NaN₃ (36 мг, 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч; на этом этапе при помощи анализа LCMS определяли завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разделяли между EtOAc и водой (10 мл каждого) и полученную смесь перемешивали при к. т. Через 15 мин органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенное указанное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS, [M + H]⁺ = 414,3.

Промежуточное соединение 3

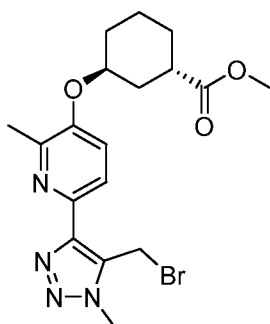
К раствору промежуточного соединения 3А (92 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли Ph₃P (58 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем переносили в EtOAc и воду (10 мл каждого). Смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Отдельный органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO₂; 100% EtOAc в течение 10 мин, затем непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 20 мин; скорость потока = 30 мл/мин) с получением указанного соединения (81 мг, 0,21 ммоль, 94% выход) в виде бежевого масла. LCMS, [M + H]⁺ = 388,3.

Промежуточное соединение 4. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 4 синтезировали из (1S,3R)-метил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата и промежуточного соединения 1С (с применением той же последовательности синтеза, которую использовали для синтеза промежуточного соединения 1 из (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата и промежуточного соединения 1С). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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). LCMS, [M+H]⁺ = 361,2.

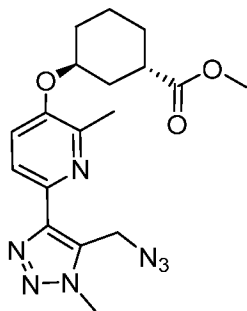
Промежуточное соединение 5. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-(бромметил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 5 синтезировали из промежуточного соединения 4 (с применением той же процедуры, которую использовали для синтеза промежуточного

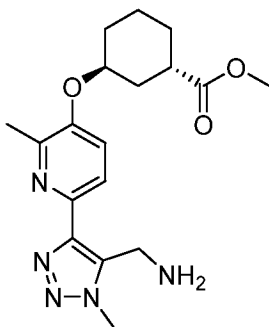
соединения 2 из промежуточного соединения 1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,32 – 5,22 (m, 2H), 4,73 (dp, $J = 4,7, 2,6$ Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (tt, $J = 10,6, 4,0$ Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 1,60 (m, 8H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423,1$.

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



Промежуточное соединение 6 синтезировали из промежуточного соединения 5 (с применением той же процедуры, которую использовали для синтеза промежуточного соединения 3А из промежуточного соединения 2). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386,1$.

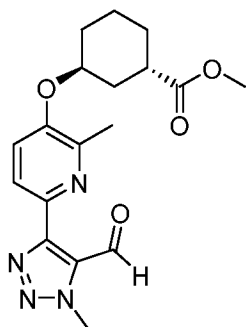
Промежуточное соединение 7. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 7 синтезировали из промежуточного соединения 5 (с применением той же последовательности синтеза, которую использовали для синтеза промежуточного соединения 3 из промежуточного соединения 3А).

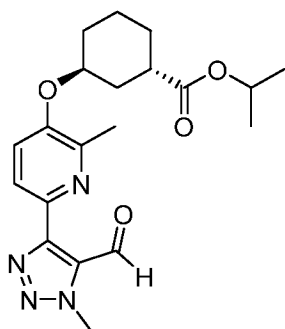
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,70 (dp, $J = 5,1, 2,7$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (tt, $J = 10,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,19 – 1,56 (m, 8H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,1$.

Промежуточное соединение 8. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



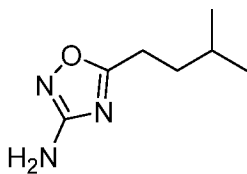
К раствору промежуточного соединения 4 (0,37 г, 1,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) последовательно добавляли NaHCO_3 (0,43 г, 5,13 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,52 г, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, после чего при помощи TLC (гексаны/ EtOAc = 1/3) наблюдали исчезновение исходного вещества и появление продукта. Белое твердое вещество отфильтровывали через Celite, который промывали EtOAc . Фильтрат промывали нас. водн. NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0%-80% EtOAc /гексаны в течение 20 мин) с получением указанного соединения (365 мг, 1,02 ммоль, 99% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,1$.

Промежуточное соединение 9. Изопропил(1S,3S)-3-((6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 9 синтезировали из промежуточного соединения 1 тем же способом, что и промежуточное соединение 8 синтезировали из промежуточного соединения 4. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 387,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,96 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,03 (dt, $J=12,5$, 6,3 Гц, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,85 - 1,57 (m, 4H), 1,25 (dd, $J=6,2$, 2,0 Гц, 6H).

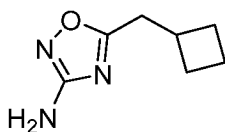
Промежуточное соединение 10. 5-Изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-амин.



К 0°С суспензии гидроцианамид натрия (NaHNCN; 1,43 г, 22,3 ммоль) в THF (14,9 мл) добавляли по каплям 4-метилпентаноилхлорид (1,0 мл, 7,43 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное желтое твердое вещество растворяли в H₂O (20 мл) и значение pH доводили до 6,5 при помощи 10% водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 20 мл). Водный слой подкисляли до значения pH 1,5 при помощи 10% водн. HCl и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением *N*-циано-4-метилпентанамид (0,95 г, 91%) в виде бесцветной жидкости.

К раствору *N*-циано-4-метилпентанамид (0,95 г, 6,78 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NH₂OH·HCl (0,706 г, 10,2 ммоль), а затем пиридин (2,19 мл, 27,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между DCM и водой. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (0,89 г, 85%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 156,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,51 (br s, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 0,96 (d, *J*=6,3 Гц, 6H).

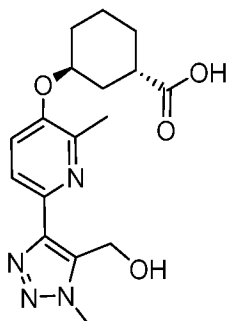
Промежуточное соединение 11. 5-(Циклобутилметил)-1,2,4-оксадiazол-3-амин.



К 0°С раствору 2-циклобутилуксусной кислоты (0,194 г, 1,70 ммоль) в DMF (3,4 мл) последовательно добавляли NaHNCN (0,109 г, 1,70 ммоль), DIEA (1,48 мл, 8,50 ммоль) и NATU (0,776 г, 2,04 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOH (2 мл), затем добавляли NH₂OH·HCl (0,177 г, 2,55 ммоль), а затем пиридин (0,550 мл, 6,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между DCM и водой; водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc:Hex) с получением указанного соединения (0,14

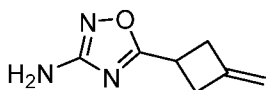
г, 54%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 154,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,61 - 4,26 (m, 2H), 2,87 - 2,66 (m, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 1,95 - 1,66 (m, 4H).

Промежуточное соединение 12: (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 1 (0,62 г, 1,596 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли KOH (0,448 г, 7,98 ммоль) в воде (2 мл) при к. т. по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем концентрировали в вакууме и подкисляли при помощи конц. HCl до значения pH $\sim$ 3. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили при к. т. с получением указанного соединения (0,45 г, 1,30 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 347,1$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

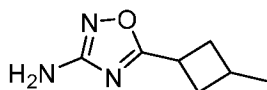
Промежуточное соединение 13. 5-(3-Метиленциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин.



К раствору 3-метиленциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,22 г, 10,88 ммоль) в DCM (9,1 мл) добавляли DMF (0,042 мл, 0,544 ммоль), а затем оксалилхлорид (0,95 мл, 10,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям к охлажденной (0°C) суспензии гидроцианамид натрия (2,09 г, 32,6 ммоль) в THF (21,8 мл). После добавления реакцию смесь оставляли нагреваться до к. т. Через 18 ч реакцию смесь концентрировали. Полученное желтое твердое вещество растворяли в дистиллированной воде (25 мл) и щелочной раствор доводили до значения pH 6,5 при помощи 10% HCl. Смесь затем экстрагировали при помощи EtOAc (2 $\times$ 25 мл). Водный слой подкисляли до значения pH 1,5 при помощи 10% HCl и экстрагировали при помощи DCM (3 $\times$ 25 мл). Слои DCM объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-циано-3-метиленциклобутан-1-карбоксамид (1,48 г, 100%) в виде желтой жидкости.

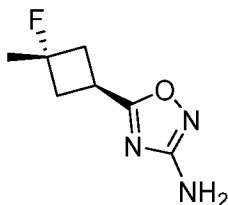
К раствору *N*-циано-3-метиленициклобутан-1-карбоксамида (1,48 г, 10,88 ммоль) в EtOH (43,5 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (1,13 г, 16,32 ммоль), а затем пиридин (3,5 мл, 43,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, а затем реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между DCM и водой, а затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с нормальной фазой (40 г SiO₂ колонка, элюирование 0-100% EtOAc/Hex) с получением указанного соединения (1,2 г, 73%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 152,0. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,96 - 4,85 (m, 2H), 4,40 (br s, 2H), 3,64 (квин., *J*=8,3 Гц, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 4H).

Промежуточное соединение 14. 5-(3-Метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин

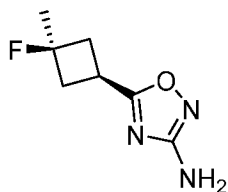


К раствору 5-(3-метиленициклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амина (50 мг, 0,331 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (35,2 мг, 0,033 ммоль). Газообразный водород (баллон) барботировали через реакционную смесь в течение нескольких минут, затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного соединения (50 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 153,9. Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15. 5-((1R,3R)-3-Фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин



5-(Цис-3-Фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин

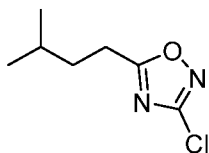


Желтую суспензию при 0°C Fe(III) оксалата гексагидрата (726 мг, 1,50 ммоль) в воде (30 мл) дегазировали барботированием N₂ через реакционную смесь в течение 10 мин.

Добавляли Selectfluor (531 мг, 1,50 ммоль) и MeCN (15 мл), а затем раствор 5-(3-метиленициклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (113 мг, 0,75 ммоль) в MeCN (15 мл). В заключение добавляли NaBH₄ (91 мг, 2,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин, после чего добавляли еще NaBH₄ (91 мг, 2,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили добавлением 30% водн. NH₄OH (12 мл) и экстрагировали при помощи 10% MeOH в DCM (2×). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (38 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 172,0. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,58 (br s, 2H), 3,72 (tt, J=9,8, 6,8 Гц, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 1,54 (d, J=22,3 Гц, 3H). Кроме того, 5-((транс-3-фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (38 мг, 30%) также получали в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 172,0. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,59 (br s, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,57 (d, J=21,7 Гц, 3H).

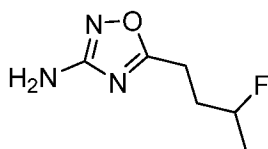
[Цис/транс изомеры определяли согласно ¹H ЯМР (транс-метин смежный с оксадиазолом далее в низком поле), описанному в международной заявке WO2013/134298].

Промежуточное соединение 16. 3-Хлор-5-изопентил-1,2,4-оксадиазол



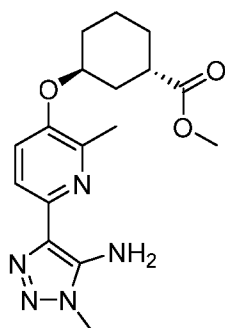
К охлажденному (0°C) раствору 5-изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-амин (400 мг, 2,58 ммоль) в 37% HCl (25,8 мл) добавляли по каплям раствор нитрита натрия (445 мг, 6,44 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляли водой, а затем экстрагировали при помощи DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂ колонка, элюирование 0-100% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного соединения (320 мг, 71%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,92 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 3H), 0,98 (d, J=6,3 Гц, 6H). Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 17. 5-(3-Фторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин

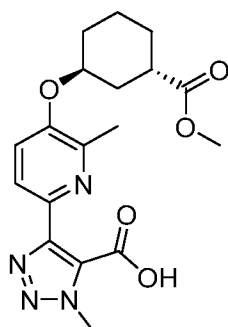


5-(3-фторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (38 мг, 32%, белое твердое вещество) получали из 5-(бут-3-ен-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (104 мг, 0,75 ммоль) согласно процедуре, описанной для синтеза 5-((1R,3R)-3-фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин. LCMS, $[M+H]^+ = 160,0$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4,88 - 4,64 (m, 1H), 4,48 (br s, 2H), 3,06 - 2,81 (m, 2H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 3H).

Промежуточное соединение 18. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-амино-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



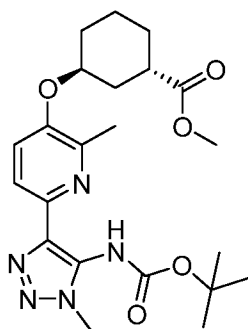
Промежуточное соединение 18А. 4-(5-(((1S,3S)-3-(метоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



К смеси промежуточного соединения 8 (2,36 г, 6,58 ммоль), NaH_2PO_4 (3,95 г, 32,9 ммоль), 2-метил-2-бутена (26,35 мл 2 М раствора в THF; 52,7 ммоль), воды (1,7 мл) и трет-БуОН (8,4 мл) при к. т. добавляли $NaClO_2$ (1,489 г, 13,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем выливали в солевой раствор и экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного соединения (2,40 г, 97%) в виде белого твердого вещества. Такую неочищенную кислоту использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS, $[M+H]^+ = 375,0$. 1H ЯМР (500

МГц, CDCl₃) δ 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).

Промежуточное соединение 18B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

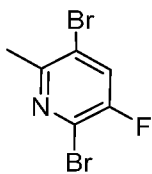


Смесь промежуточного соединения 18A (0,60 г, 1,6 ммоль), (PhO)₂PON₃ (0,63 мл, 2,9 ммоль), трет-бутанола (0,46 мл, 2,4 ммоль), TEA (0,89 мл, 6,4 ммоль) в толуоле (5,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 60% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного соединения (0,44 г, 62%) в виде белой пены. LC-MS, [M+H]⁺ = 446,4.

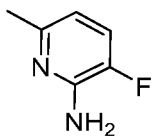
Промежуточное соединение 18

Раствор промежуточного соединения 18B (0,44 г, 0,99 ммоль) в CH₂Cl₂ (9 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в DCM, промывали нас. водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (24 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 30 мин и 100% EtOAc в течение 20 мин) с получением указанного соединения (0,20 г, 59%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M + H]⁺ = 346,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,29 (br s, 2H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (tt, J=10,5, 3,9 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 3H).

Промежуточное соединение 19. 2,5-дибром-3-фтор-6-метилпиридин



Промежуточное соединение 19А. 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_4OH (63 мл, 450 ммоль) добавляли Cu_2O (0,19 г, 1,32 ммоль), K_2CO_3 (0,73 г, 5,26 ммоль) и N1,N1-диметилэтан-1,2-диамин (0,29 мл, 2,63 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 , затем нагревали при 80°C всю ночь в закупоренной пробирке, после чего ее охлаждали до к. т. и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (2,81 г, 85% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 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).

Промежуточное соединение 19В. 5-бром-3-фтор-6-метилпиридин-2-амин



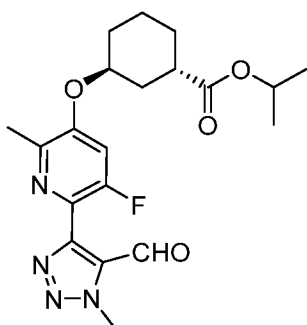
При 0°C к раствору промежуточного соединения 19А (3,91 г, 31,0 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли порционно NBS (5,52 г, 31,0 ммоль) при поддержании температуры реакции при $\leq 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO_2 ; изократич. 30% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (6,14 г, 97% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,59 (br s, 2H), 2,48 (d, $J=1,1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19

При 0°C к раствору водн. 48% HBr (23,7 мл, 210 ммоль, 48%) медленно добавляли порционно промежуточное соединение 19В (6,14 г, 29,9 ммоль). Br_2 (3,09 мл, 59,9 ммоль) добавляли по каплям при поддержании температуры реакции при $\leq 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли раствор NaNO_2 (5,17 г, 74,9 ммоль) в воде (10 мл) при поддержании температуры реакции при $\leq 5^\circ\text{C}$.

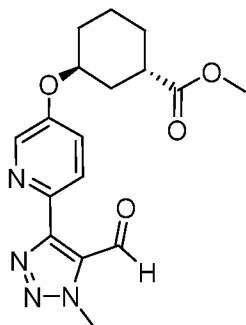
Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем выливали в ледяную воду, подщелачивали 50% водн. NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывали водн. 10% Na₂S₂O₃, соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0-25% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (3,90 г, 48% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 2,64 (d, *J*=1,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 20. Изопропил(1S,3S)-3-((5-фтор-6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Указанное соединение синтезировали с применением той же процедуры, которую использовали для синтеза промежуточного соединения 9 за исключением того, что промежуточное соединение 19 использовали вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина (как описано для получения промежуточного соединения 1A). LCMS, [M+H]⁺ = 405, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 5,05 (квин., *J*=6,2 Гц, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,38 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (d, *J*=0,9 Гц, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,27 (m, 6H)

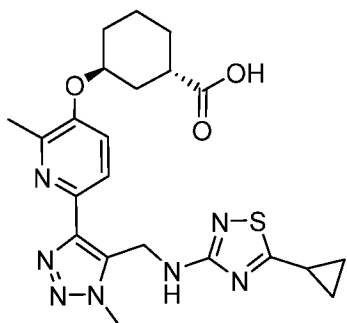
Промежуточное соединение 21. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору метил(1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (полученного тем же способом, что и промежуточное соединение 4, за исключением того, что 2,5-дибромпиридин использовали

вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина в качестве исходного вещества; 660 мг, 1,90 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли NaHCO_3 (800 мг, 9,53 ммоль), а затем периодинан Десса-Мартина (970 мг, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем фильтровали через слой Celite®, который промывали EtOAc (2×3 мл). Объединенные фильтраты разделяли между нас. водн. NaHCO_3 и EtOAc. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (650 мг, 99% выход). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 345,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,36 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01 - 2,79 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H).

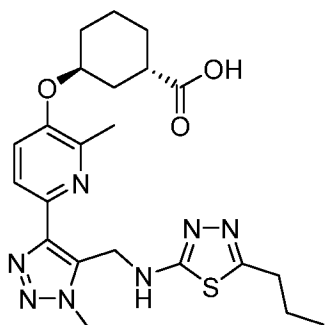
Пример 1. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 8 (15 мг, 0,04 ммоль), 5-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-амин (8,9 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли HOAc (0,01 мл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. и добавляли NaBH_3CN (5,3 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после чего добавляли нас. водн. NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (Phenomenex Luna Axis 5 мк, 30×100 мм; скорость потока 40 мл/мин.; определение 220 нм; градиент элюирования от 0% В до 100% В в течение 12 мин.) (А = 10% MeCN, 90% H_2O , 0,1% TFA и В = 90% MeCN, 10% H_2O , 0,1% TFA) с получением метил(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества. Это вещество растворяли в THF (0,8 мл)/ MeOH (0,4 мл)/ H_2O (0,4 мл). $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мг, 0,12 ммоль)

добавляли к реакционной смеси при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток переносили в H₂O (5 мл). Значение pH довели до ~5 при помощи 1 н водн. HCl и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (Sunfire 5 мк, 30 × 100 мм; скорость потока 40 мл/мин.; определение 220 нм; градиент элюирования от 0% В до 100% В в течение 12 мин.) (А = 10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA и В = 90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA) с получением указанного соединения (7,1 мг, 0,02 ммоль, 60% выход) в виде масла. LCMS, [M+H]⁺ = 470,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,19 - 1,67 (m, 9H), 1,23 - 1,16 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 1184 нМ.

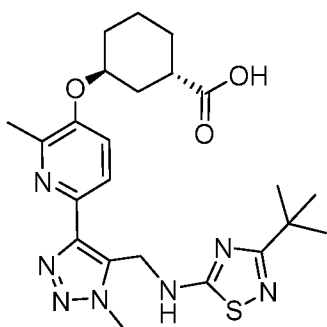
Пример 2. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота



К раствору 5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (6,4 мг, 0,04 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли NaNH (1,3 мг 60% дисперсии в масле, 0,03 ммоль); смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения 5 (10 мг, 0,02 ммоль) в THF (0,2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. При помощи LCMS на этом этапе определяли образование продукта. К реакционной смеси последовательно добавляли THF (0,8 мл)/H₂O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H₂O (5 мг, 0,11 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, после чего растворители удаляли в вакууме и остаток переносили в H₂O (5 мл). Значение pH смеси довели до ~5 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: (колонок: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонок: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза

В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением указанного соединения (2,9 мг, 5,8 мкмоль, 26% выход) в виде масла: LCMS, $[M+H]^+ = 472,0$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,00 (br d, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,75 (br t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,62 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 10H), 0,89 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H). hLPA₁ IC₅₀ = 185 нМ.

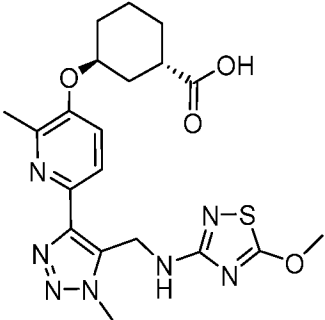
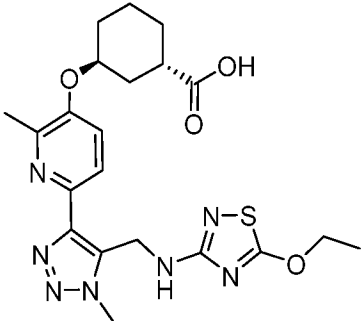
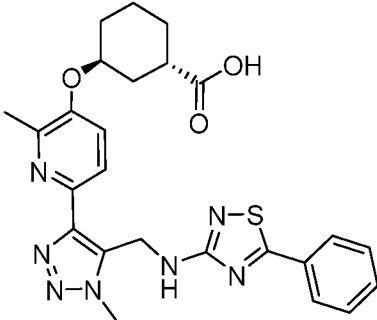
Пример 3. (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота

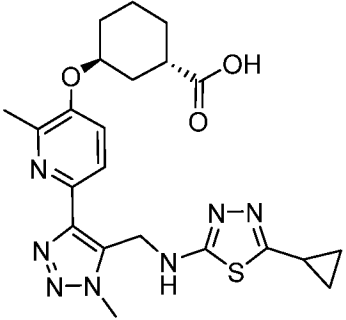
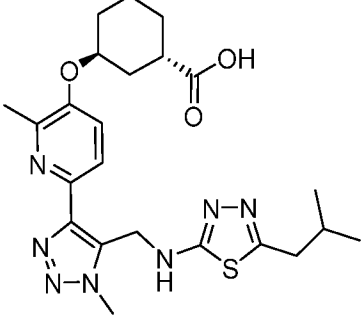
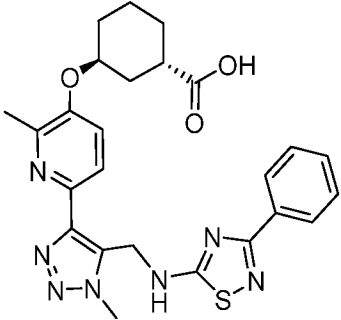


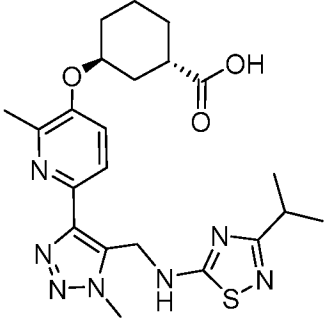
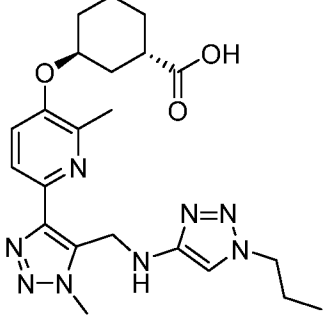
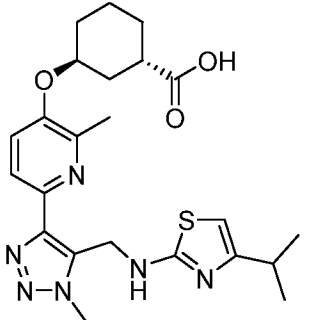
К раствору промежуточного соединения 7 (5 мг, 0,01 ммоль) в *n*-BuOH (0,7 мл) добавляли 3-(*трет*-бутил)-5-хлор-1,2,4-тиадиазол (3,7 мг, 0,02 ммоль) и *i*Pr₂NEt (5 мкл, 0,03 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали 180°C в течение 80 мин, затем охлаждали до к. т. Добавляли THF (0,8 мл)/H₂O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H₂O (3 мг, 0,07 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Растворители удаляли в вакууме; остаток переносили в H₂O (5 мл), значение pH довели до ~5 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде масла (6,5 мг, 0,013 ммоль, 96% выход). LCMS, $[M+H]^+ = 486,1$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,10 (br d, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 - 1,45 (m, 8H), 1,19 (s, 9H). hLPA₁ IC₅₀ = 236 нМ.

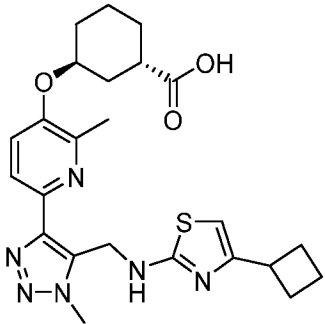
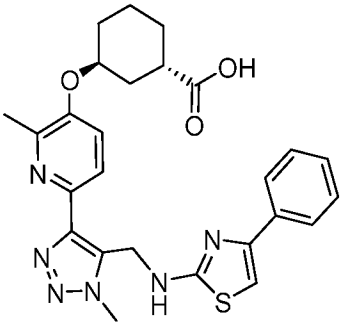
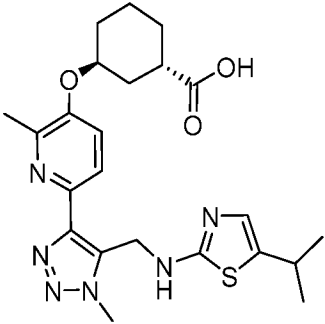
Соединения примеров в таблице 1 ниже синтезировали согласно описанным выше процедурам.

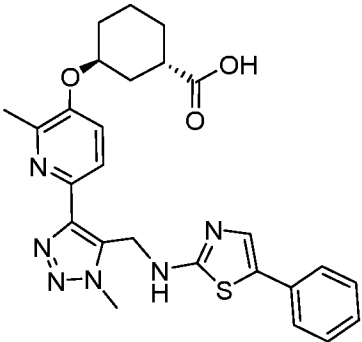
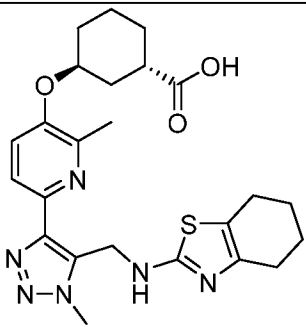
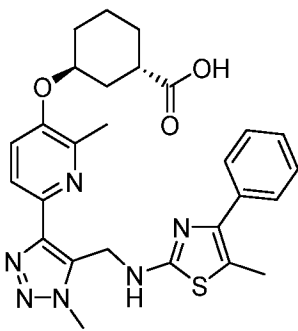
Таблица 1

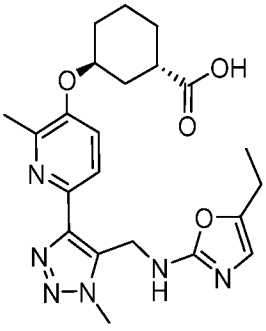
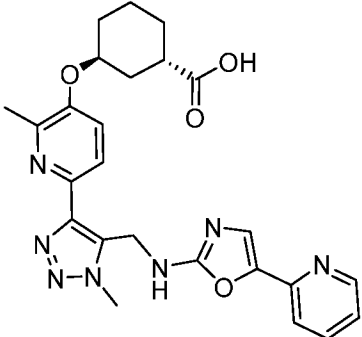
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
4	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 460,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 - 1,65 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 1121 нМ.	Пример 1
5	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-этокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 474,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,85 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,35 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,44 (m, 8H), 1,33 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.	Пример 1
6	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 506,3$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 4,96 (br d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,96 - 1,42 (m, 8H). hLPA₁ IC₅₀ = 18 нМ.	Пример 2

7	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 470,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,98 (br d, $J=3,7$ Гц, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,44 (m, 8H), 1,05 - 0,97 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 2241 нМ.	Пример 1
8	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-изобутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 485,9$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 (br d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 9H), 0,87 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 455 нМ.	Пример 2
9	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 506,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (br d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,86 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 5,22 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 - 1,44 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 38 нМ.	Пример 3

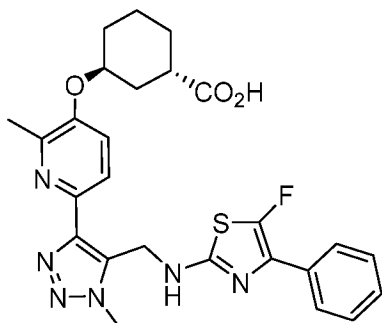
10	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 472,0$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,06 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97 - 1,42 (m, 8H), 1,15 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 71 нМ.	Пример 3
11	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,68 (br d, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 1,42 (m, 10H), 0,74 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 705 нМ.	Пример 2
12	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-изопропилтиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 470,9$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,59 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,97 (br d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,12 (d, $J=6,7$ Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 745 нМ.	Пример 1

13	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-циклобутилтиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 482,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,96 (br d, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 4H), 2,16 - 1,44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 13 нМ.	Пример 2
14	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 505,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,68 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,51 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,14 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,44 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 130 нМ.	Пример 3
15	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 471,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,99 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,52 (m, 8H), 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), (Изопропил С-Н не наблюдали вследствие подавления сигналов воды); hLPA₁ IC₅₀ = 55 нМ.	Пример 1

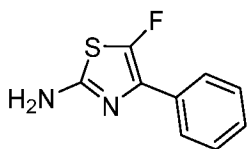
16	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 505,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (br t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,05 (br s, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,43 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 67 нМ.	Пример 3
17	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 483,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 7H), 2,00 - 1,36 (m, 12H); hLPA₁ IC₅₀ = 1197 нМ.	Пример 2
18	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-метил-4-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 519,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,36 (br t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,00 (br d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,06 - 1,42 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ.	Пример 2

19	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-этилоксазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 441,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,37 (br s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 5H), 2,02 - 1,45 (m, 8H), 1,05 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 106 нМ.	Пример 1
20	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(пиридин-2-ил)оксазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 490,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (br d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,87 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,71 (br t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,02 (br d, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 - 1,43 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 99 нМ.	Пример 3

Пример 21. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-фтор-4-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

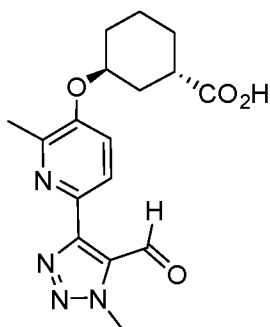


21А. 5-фтор-4-фенилтиазол-2-амин



1-Хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат) (1,17 г, 3,29 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-фенилтиазол-2-амин (580 мг, 3,29 ммоль) в безводном MeCN (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали всю ночь при к. т., затем концентрировали в вакууме и переносили в CH₂Cl₂ (15 мл). Осажденные соли хинуклидина отфильтровывали и объединенные фильтраты и CH₂Cl₂ для промывки концентрировали в вакууме. Остаточный неочищенный продукт хроматографировали (40 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 20% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением указанного соединения (300 мг, 1,55 ммоль, 46,9% выход) в виде светло-розового твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,44 (t, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,07 (br s, 2H); ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -153,50 (s, F)

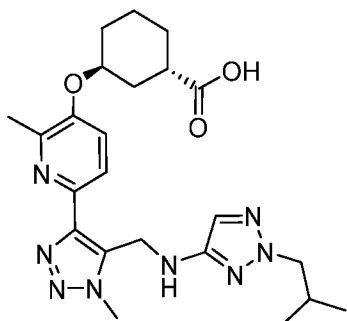
21B. (1S,3S)-3-((6-(5-формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота



Смесь промежуточного соединения 9 (149 мг, 0,386 ммоль) и 1,0 н водн. NaOH (1,16 мл, 1,16 ммоль) в THF (2 мл)/MeOH (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем подкисляли TFA (0,089 мл, 1,16 ммоль). Раствор очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм регенерированная колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + 2 мин времени удерживания при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (TFA соль; 125 мг, 0,273 ммоль, 70,7% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 345,2; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,20 (br d, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,09 - 1,62 (m, 7H).

К раствору при к. т. соединения 21В (TFA соль; 60 мг; 0,13 ммоль), TFA (40 мг, 0,087 ммоль), 5-фтор-4-фенилтиазол-2-амин (25 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Cl}$ (0,071 мл, 0,262 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после чего порционно добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (37,0 мг, 0,175 ммоль) и TFA (0,03 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 суток, затем концентрировали в атмосфере N_2 . Остаток растворяли в MeCN (1 мл), гасили TFA и водой, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм регенерированная колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ и В = 90:10:0,1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) с получением указанного соединения (TFA соль; 5 мг, 7,7 мкмоль, 8,8% выход) в виде желтоватого масла. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,65 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,11 - 1,62 (m, 11H); ^{19}F ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -75,90 (s, TFA), -154,94 (s, F). hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 18$ нМ.

Пример 22. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изобутил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



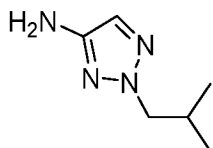
22А и 22В. (2-изобутил-4-нитро-2H-1,2,3-триазол и 1-изобутил-4-нитро-1H-1,2,3-триазол



Смесь 4-нитро-1,2,3-триазола (0,50 г, 4,38 ммоль), 2-метил-1-пропанола (0,61 мл, 6,58 ммоль), Ph_3P (1,73 г, 6,58 ммоль) и DIAD (1,28 мл, 6,58 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное масло хроматографировали (обращенная ISCO C18 100 г Gold колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 60 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 20 мин + выдерживание в течение 5 мин при 100% В, где А = 95:5:0,05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ и В

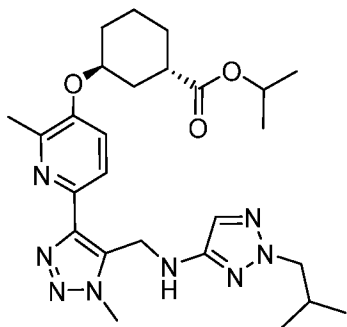
= 95:5:0,05 MeCN:H₂O:TFA) с получением двух отдельных N-изобутилтриазольных региоизомеров: 1-изобутил-4-нитро-1H-1,2,3-триазола 22А (0,10 г, 0,588 ммоль, 13,4% выход) (¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 4,28 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,30 (dt, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 6H)) и 2-изобутил-4-нитро-2H-1,2,3-триазола 22В (0,40 г, 2,35 ммоль, 53,6% выход) (¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 4,33 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,42 (dt, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 0,98 (d, J=6,6 Гц, 6H)).

22С. 2-изобутил-2H-1,2,3-триазол-4-амин



Смесь 2-изобутил-4-нитро-2H-1,2,3-триазола (0,40 г, 2,35 ммоль) и 10% Pd/C (0,025 г, 0,24 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при к. т. в течение 3 ч, после чего катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (0,32 г, 2,283 ммоль, 97% выход) в виде прозрачного масла. LCMS, [M+H]⁺ = 141,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,96 (s, 1H), 4,02 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,62 (br s, 2H), 2,26 (dt, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 0,91 (d, J=6,8 Гц, 6H).

22D. Изопропил(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-изобутил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



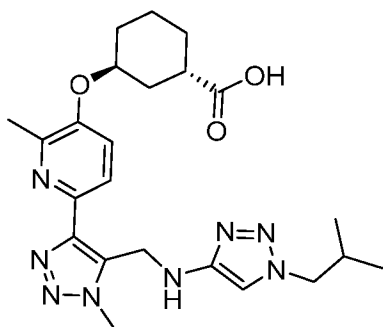
К раствору при к. т. промежуточного соединения 9 (60 мг, 0,155 ммоль), соединения 22С (33 мг, 0,23 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли Ti(OiPr)₃Cl (0,126 мл, 0,47 ммоль). Через 2 ч перемешивания при к. т. NaBH(OAc)₃ (66 мг, 0,31 ммоль) и TFA (0,05 мл) порционно последовательно добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к. т., после чего добавляли нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc/гексан в течение 10 мин) с получением указанного соединения (60 мг, 0,117 ммоль, 76% выход) в

виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 5,04 (dt, $J=12,4, 6,3$ Гц, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,01 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,24 (d квин., $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,82 - 1,59 (m, 4H), 1,32 - 1,21 (m, 7H), 0,88 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

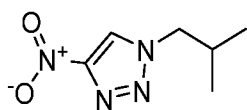
Пример 22

Смесь соединения 22D (60 мг, 0,117 ммоль) и 1,0 М водн. NaOH (0,47 мл, 0,47 ммоль) в THF (0,5 мл)/MeOH (0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 $\times$ 100 мм колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 30% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ и В = 90:10:0,1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) с получением указанного соединения (бис-TFA соль; 61 мг, 0,086 ммоль, 73,0% выход) в виде масла. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 469,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,01 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,04 - 1,73 (m, 6H), 1,68 (br s, 1H), 0,85 (d, $J=6,9$ Гц, 6H). hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 42$ нМ.

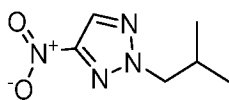
Пример 23. (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изобутил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



23А. 1-изобутил-4-нитро-1H-1,2,3-триазол

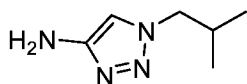


23В. 2-изобутил-4-нитро-2H-1,2,3-триазол



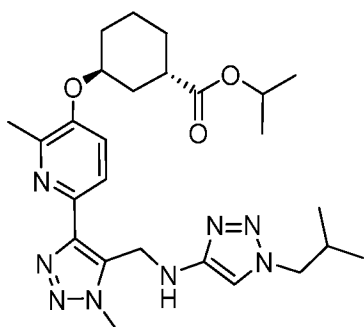
Смесь 4-нитро-1,2,3-триазола (0,5 г, 4,38 ммоль), 2-метил-1-пропанола (0,61 мл, 6,58 ммоль), Ph_3P (1,73 г, 6,58 ммоль) и DIAD (1,28 мл, 6,58 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали методом препаративной HPLC (C18 100 г RediSep gold колонка; определение при 214/254 нм; скорость потока = 60 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 20 мин + выдерживание в течение 5 мин при 100% В, где А = 95:5:0,05 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ и В = 95:5:0,05 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) с получением соединения примера 23А (0,10 г, 0,59 ммоль, 13,4% выход); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 4,28 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,30 (dt, $J=13,6$, 6,8 Гц, 1H), 1,01 (d, $J=6,6$ Гц, 6H)) и соединения примера 23В (0,40 г, 2,35 ммоль, 53,6% выход); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 4,33 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,42 (dt, $J=13,7$, 6,9 Гц, 1H), 0,98 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Оба соединения получали в виде белых твердых веществ.

23С. 1-изобутил-1H-1,2,3-триазол-4-амин



Смесь соединения примера 23А (0,1 г, 0,588 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к. т. в течение 3 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (80 мг, 0,571 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,92 (s, 1H), 4,03 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,72 (br s, 2H), 2,16 (dt, $J=13,5$, 6,9 Гц, 1H), 0,93 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 141,3$.

23D. Изопропил(1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-изобутил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



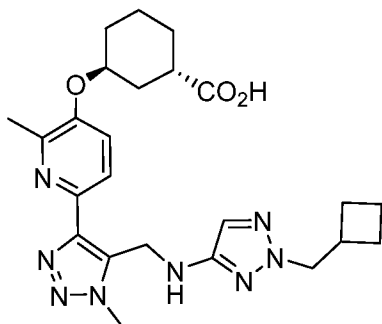
К раствору промежуточного соединения 9 (30 мг, 0,078 ммоль) и соединения примера 23С (16,3 мг, 0,116 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{Cl}$ (0,07 мл, 0,233 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после чего порционно добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (33 мг, 0,155 ммоль), а затем порционно TFA (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем гасили нас. водн. NaHCO_3 (5 мл). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт

хроматографировали (4 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением указанного соединения (24 мг, 0,047 ммоль, 60,5% выход) в виде светло-желтого масла. $[M + H]^+ = 511,1$.

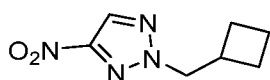
Пример 23

Смесь соединения примера 23D (24 мг, 0,047 ммоль) и 1,0 М водн. NaOH (0,19 мл, 0,188 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл каждого) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 30% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (24 мг, 0,034 ммоль, 72,6% выход) в виде масла. LCMS, $[M + H]^+ = 469,1$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,09 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 - 1,64 (m, 9H), 0,96 (d, *J*=6,6 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 435 нМ.

Пример 24. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(циклобутилметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

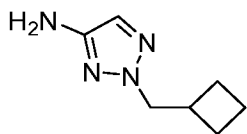


24A. 2-(циклобутилметил)-4-нитро-2H-1,2,3-триазол



Смесь 4-нитро-1,2,3-триазола (0,43 г, 3,77 ммоль), (бромметил)циклобутана (0,847 мл, 7,54 ммоль) и K₂CO₃ (2,084 г, 15,08 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к. т. и переносили в DCM (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (40 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 30% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением указанного соединения (222 мг, 1,22 ммоль, 32,3% выход) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 4,52 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 3,18 - 2,85 (m, 1H), 2,23 - 1,76 (m, 6H).

24В. 2-(циклобутилметил)-2Н-1,2,3-триазол-4-амин

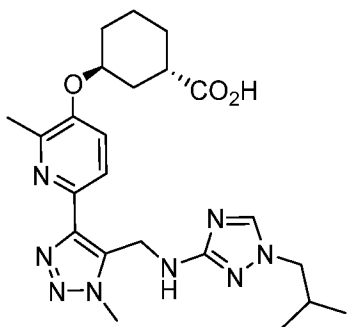


Смесь соединения 24А (0,22 г, 1,208 ммоль) и 10% Pd/C (0,013 г, 0,121 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при к. т. в течение 3 ч, после чего катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (0,18 г, 1,18 ммоль, 98% выход) в виде светло-желтоватого масла. LCMS, [M+H]⁺ = 153,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (s, 1H), 4,22 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,76 (m, 4H).

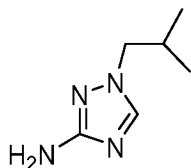
Пример 24

К раствору промежуточного соединения 9 (25 мг, 0,065 ммоль), соединения 24В (15 мг, 0,097 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли Ti(OiPr)₃Cl (0,053 мл, 0,194 ммоль). Через 2 ч к смеси порционно добавляли NaBH(OAc)₃ (27 мг, 0,13 ммоль), а затем порционно TFA (0,05 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч при к. т., после чего добавляли нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток хроматографировали (4 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением аминотриазолциклогексилового сложного эфира в виде прозрачного масла. Такой неочищенный продукт перемешивали с 1,0 М нас. NaOH (0,54 мл, 0,54 ммоль) в THF (1 мл)/MeOH (0,2 мл) при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 10% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (бис-TFA соль; 18 мг, 0,025 ммоль, 38,5% выход) в виде светло-желтоватого масла. LCMS, [M + H]⁺ = 481,1; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,20 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (dt, J=15,2, 7,7 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18 - 1,61 (m, 15H). hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.

Пример 25. (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



25А. 1-изобутил-1Н-1,2,4-триазол-3-амин



Раствор NaOMe в MeOH образовывали растворением натрия (1,37 г, 59,5 ммоль) в MeOH (100 мл). Добавляли N,1-диизобутил-1H-1,2,4-триазол-3-амин (5 г, 59,5 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при 25°C, после чего добавляли 1-бром-2-метилпропан (6,49 мл, 59,5 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество хроматографировали (80 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 10% MeOH/DCM в течение 20 мин) с получением указанного соединения (1,80 г, 12,8 ммоль, 22% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 4,80 (br s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 6H); ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,8, 142,2, 56,5, 28,4, 19,6.

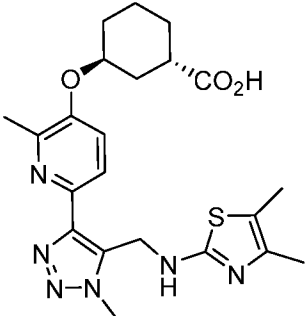
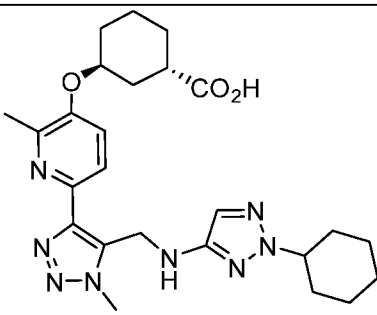
Пример 25

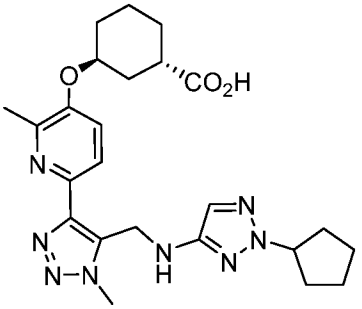
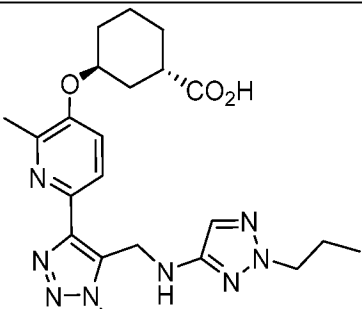
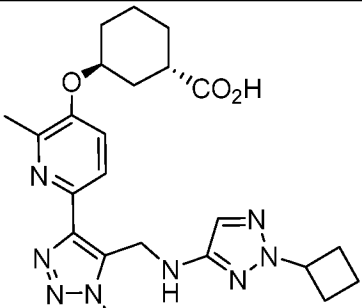
К раствору промежуточного соединения 9 (25 мг, 0,065 ммоль), 1-изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-амин (13,60 мг, 0,097 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли Ti(OiPr)₃Cl (0,053 мл, 0,194 ммоль). Через 2 ч NaBH(OAc)₃ (27,4 мг, 0,129 ммоль) и TFA (0,02 мл) порционно последовательно добавляли к смеси. Смесь перемешивали в течение 18 ч при к. т., после чего добавляли нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Этот неочищенный сложноэфирный продукт перемешивали с 1,0 М водн. NaOH (0,54 мл, 0,54 ммоль) в THF (1 мл)/MeOH (0,2 мл) при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 10% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в

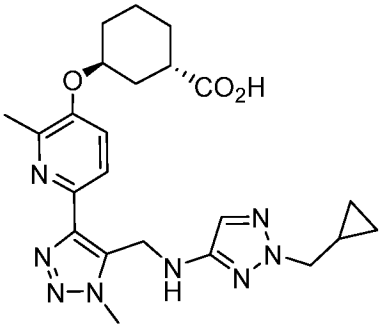
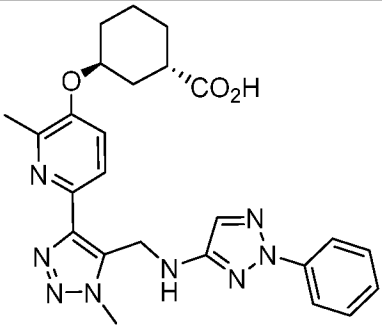
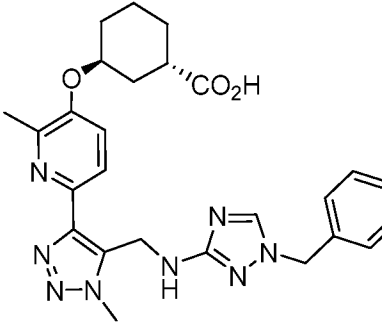
течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (бис-TFA соль; 24 мг, 0,034 ммоль, 86% выход) в виде масла. LCMS, [M + H]⁺ = 469,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 3,81 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 - 1,60 (m, 9H), 0,92 (d, J=6,6 Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 125 нМ

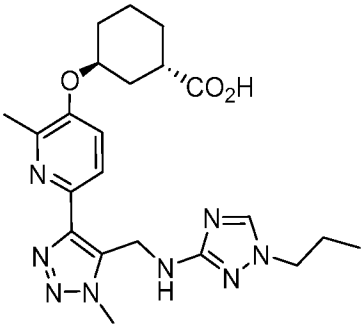
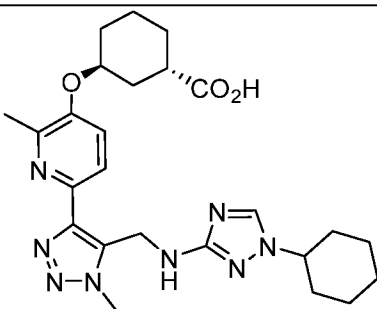
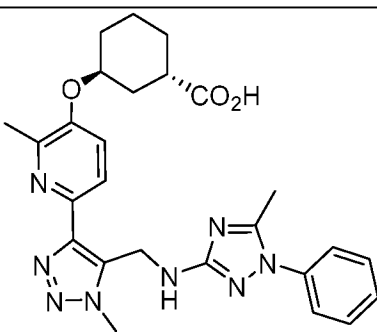
Соединения примеров в таблице 2 ниже синтезировали такими же процедурами, которые представлены примерами 21-25.

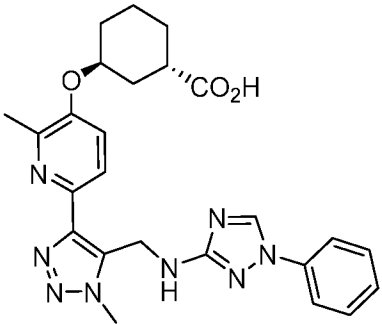
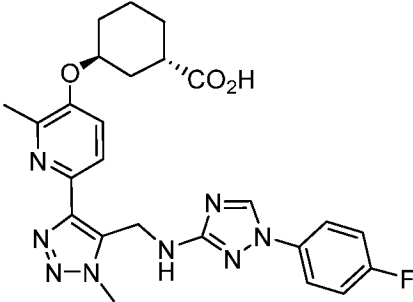
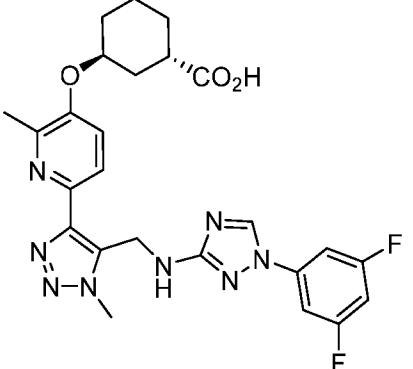
Таблица 2

№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
26	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,5-диметилтиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 457,0; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 - 1,64 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 3650 нМ.	Пример 21
27	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклогексил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 495,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,19 (tt, J=11,4, 3,9 Гц, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 - 1,58 (m, 15H), 1,47 - 1,17 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 100 нМ	Пример 22

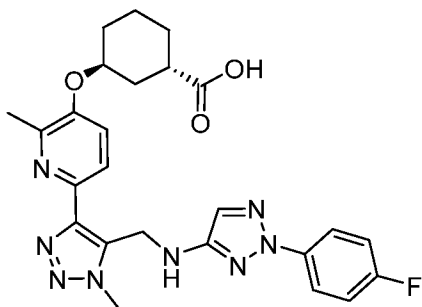
28	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопентил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 481,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 2,85 (dt, $J=7,8, 3,8$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,18 - 1,58 (m, 16H); hLPA₁ IC₅₀ = 39 нМ.	Пример 22
29	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-пропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,14 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,17 - 1,57 (m, 10H), 0,84 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 297 нМ.	Пример 22
30	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклобутил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 2,88 (dt, $J=8,1, 3,9$ Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,52 - 2,35 (m, 4H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,58 (m, 10H); hLPA₁ IC₅₀ = 91 нМ.	Пример 22

31	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(циклопропилметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,2$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,05 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,21 - 1,57 (m, 9H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 54 нМ.	Пример 22
32	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 489,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,6$, 1,1 Гц, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 3H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,57 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 10 нМ.	Пример 22
34	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 503,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,84 - 4,70 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,17 - 1,61 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 332 нМ.	Пример 25

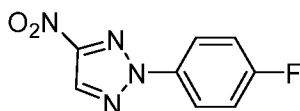
35	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-пропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 2H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,98 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H), 1,86 - 1,58 (m, 6H), 0,88 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 309 нМ.	Пример 25
36	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклогексил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 495,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 (br dd, $J=6,5, 2,1$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,98 (tt, $J=11,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,53 (m, 15H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 147 нМ.	Пример 25
37	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-метил-1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 503,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 4H), 7,35 (dd, $J=6,5, 3,2$ Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,88 (br s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13 - 1,63 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 46 нМ.	Пример 25

38	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 489,1$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 5H), 4,94 - 4,77 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,21 - 4,01 (m, 1H), 2,90 (br dd, $J=7,8, 4,0$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 1,62 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 34 нМ.	Пример 25
39	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 507,1$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,13 - 1,62 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -75,93 (s, TFA), -112,06 (s, F); hLPA₁ IC₅₀ = 61 нМ.	Пример 25
40	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 525,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=7,7, 2,2$ Гц, 2H), 6,78 (tt, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -75,97 (s, TFA), -106,31 (s, F); hLPA₁ IC₅₀ = 46 нМ.	Пример 25

Пример 33. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

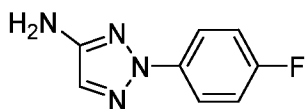


Пример 33А. 2-(4-фторфенил)-4-нитро-2Н-1,2,3-триазол



Смесь 5-нитро-1Н-1,2,3-триазола (140 мг, 1,23 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (172 мг, 1,23 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (268 мг, 1,47 ммоль), TEA (0,34 мл, 2,46 ммоль), пиридина (1 мл, 12,3 ммоль) и 4Å молекулярных сит (1 г) в DCM (5 мл) перемешивали в атмосфере воздуха при к. т. в течение 4 суток, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (5 мл), который промывали 1 н водн. HCl и водой, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (24 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 30% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением соединения примера 33А (50 мг, 0,240 ммоль, 19,6% выход; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -108,80 (s, F)) и соединения примера XXВ (140 мг, 0,673 ммоль, 54,8% выход) (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -110,50 (s, F)) в виде белых твердых веществ.

33В. 2-(4-фторфенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-амин

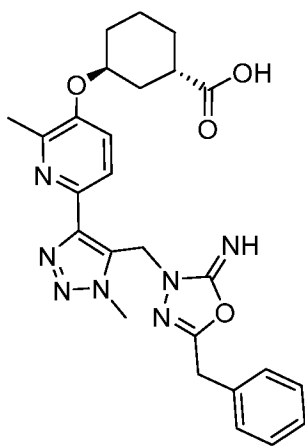


Смесь соединения примера 33А (140 мг, 0,673 ммоль) и 10% Pd/C (72 мг, 0,067 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к. т. в течение 18 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (60 мг, 0,337 ммоль, 50,1% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (471 МГц, MeOH-d_4) δ -119,17 (s, 1F); MS (ESI) m/z : 179,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

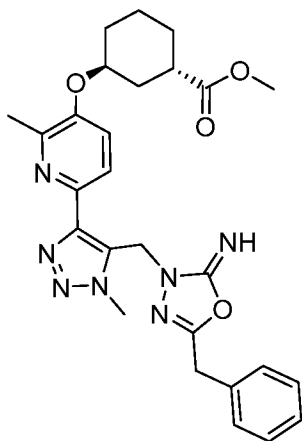
Пример 33

Смесь промежуточного соединения 2 (30 мг, 0,066 ммоль), соединения примера 33В (18 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (35 мкл, 0,199 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали с 1,0 М водн. NaOH (0,2 мл, 0,2 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл каждого) при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (13,9 мг, 0,018 ммоль, 27,7% выход) в виде прозрачного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 507,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,69 (br dd, J=8,9, 4,9 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (br t, J=8,7 Гц, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,44 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 нМ

Пример 41. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-Бензил-2-имино-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль



41А. Метил(1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-бензил-2-имино-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-TFA соль



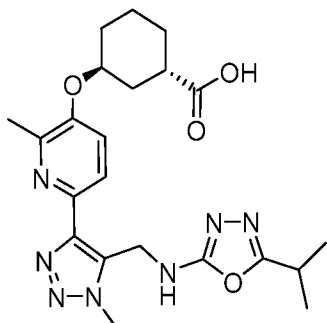
Раствор промежуточного соединения 5 (28 мг, 0,066 ммоль), 5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (34,8 мг, 0,198 ммоль) и DIEA (0,035 мл, 0,198 ммоль) в DMF (1 мл) подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 15 мин, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (9 мг, 18%). LCMS, [M + H]⁺ = 518,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,70 (s, 2H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 3H), 1,83 - 1,61 (m, 4H).

Пример 41

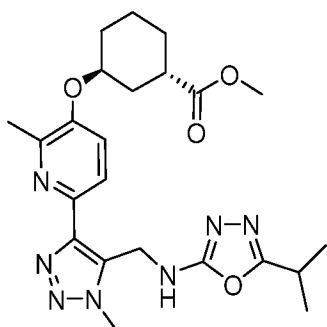
К раствору промежуточного соединения 41А (9 мг, 0,012 ммоль) в THF (1 мл)/воде (0,5 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (0,030 мл, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, после чего значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~4 и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 12-52% В в течение 20 мин, затем 5 мин удержание при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (4 мг, 45%). LCMS, [M + H]⁺ = 504,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,68 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,71

- 1,47 (m, 4H). hLPA₁ IC₅₀ = 221 нМ.

Пример 42. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль



42A. Метил(1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, бис-TFA соль



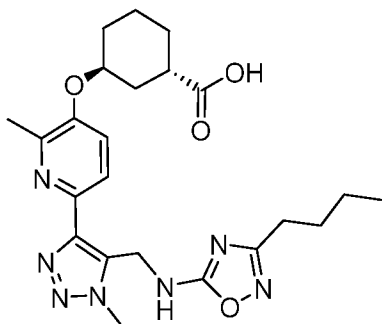
К раствору промежуточного соединения 8 (35 мг, 0,098 ммоль), 5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (19 мг, 0,146 ммоль) в MeOH (1,1 мл) добавляли HOAc (0,028 мл, 0,488 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закупоренном сосуде при 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. Добавляли NaBH₃CN (12 мг, 0,195 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем гасили нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин, затем 3 мин удержание при 100% В; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (10 мг, 15%). LCMS, [M + H]⁺ = 470,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,17 - 8,07 (m, 2H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 4,85 -

4,81 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (квин., $J=6,9$ Гц, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,18 (dt, $J=14,0$, 4,4 Гц, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 4H), 1,34 (d, $J=7,0$ Гц, 6H).

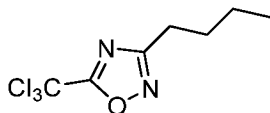
Пример 42

Указанное соединение получали из промежуточного соединения 42А согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 41. LCMS, $[M + H]^+ = 456,1$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 - 7,80 (m, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,91 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (br s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,38 (m, 4H), 1,14 (d, $J=7,0$ Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 1410 нМ.

Пример 43. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Бутил-1,2,4-оксадиазол-5-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.

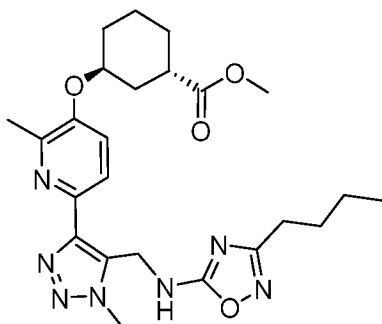


43А. 3-Бутил-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадиазол.



К охлажденному (0°C) раствору (Z)-N'-гидроксипентанимида (166 мг, 1,43 ммоль) и пиридина (0,14 мл, 1,72 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трихлорацетилхлорид (0,19 мл, 1,72 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем фильтровали с удалением пиридин-НCl. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. нас. NaHCO₃ (2×), водой (2×), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (300 мг, 86%) в виде бесцветного масла. LCMS, $[M + H]^+ = 242,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,87 - 2,77 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,44 (dq, $J=15,0$, 7,4 Гц, 2H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

43В. Метил(1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 2 TFA соль.

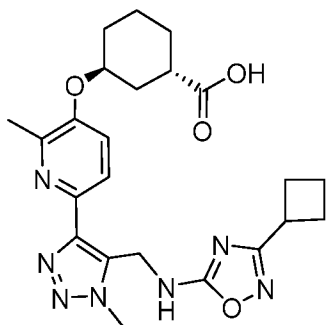


К раствору метил(1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (31 мг, 0,086 ммоль) и соединения 43А (25 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (56 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30 × 100 мм; частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин, затем 3 мин удержание при 100% В; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (26 мг, 42%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS, [M + H]⁺ = 484,3. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (br d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,92 (br d, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,53 (m, 6H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,92 (t, *J*=7,4 Гц, 3H).

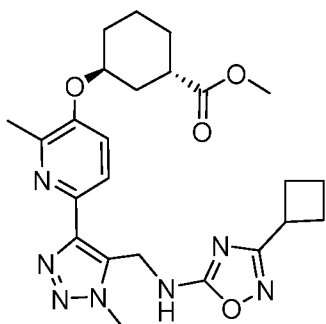
Пример 43

Указанное соединение получали из промежуточного соединения 43В согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 41. LCMS, [M + H]⁺ = 470,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,48 - 8,42 (m, 1H), 7,85 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,02 (br d, *J*=5,1 Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 5H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 6H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 0,88 (t, *J*=7,4 Гц, 3H). hLPA₁ IC₅₀ = 76 нМ.

Пример 44. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль.



44А. Метил(1*S*,3*S*)-3-(((6-(5-(((3-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат.



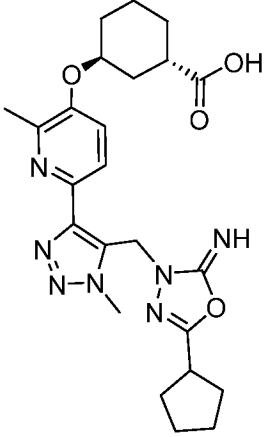
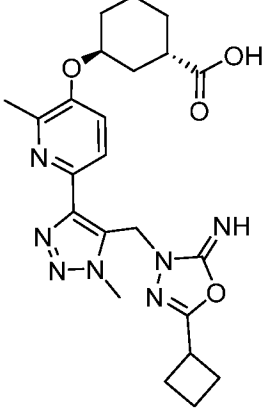
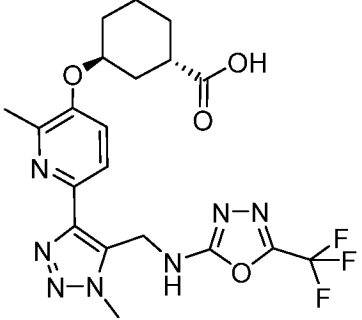
Раствор промежуточного соединения 7 (20 мг, 0,056 ммоль), 5-хлор-3-циклобутил-1,2,4-оксадиазола (13 мг, 0,083 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,029 мл, 0,167 ммоль) в EtOH (1 мл) подвергали микроволновому облучению при 80°C в течение 15 мин, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 482,2$.

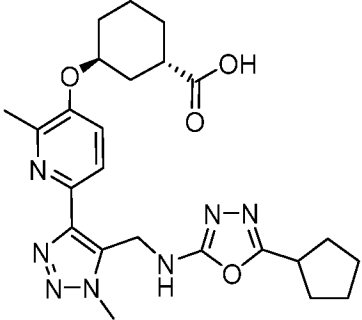
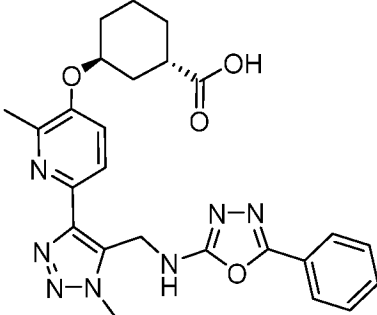
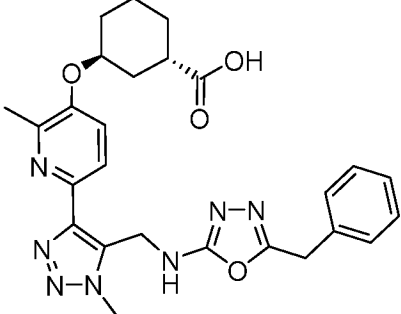
Пример 44

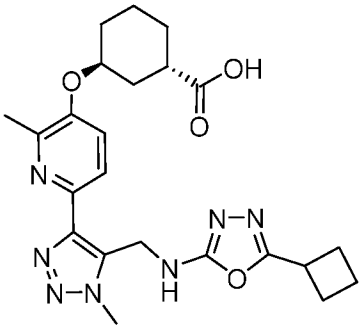
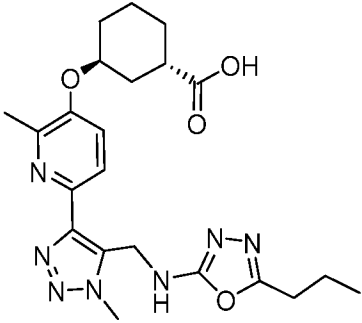
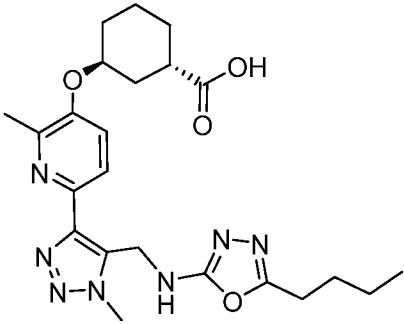
Указанное соединение получали из промежуточного соединения 44А согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 41. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 468,3$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (br t, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,06 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 4H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,44 (m, 4H). Примечание: 2 из 29 протонов не наблюдались вследствие подавления сигнала воды или помехи растворителя. $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 105 \text{ нМ}$.

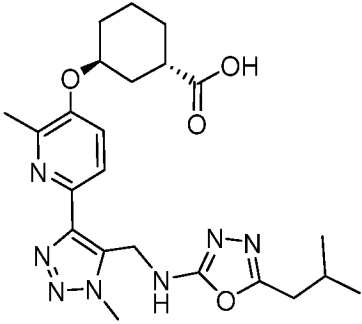
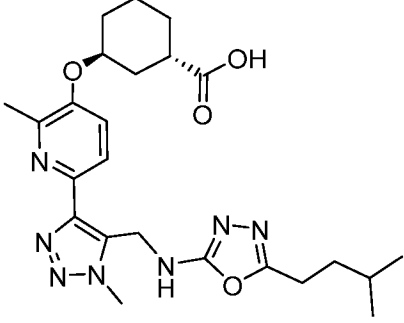
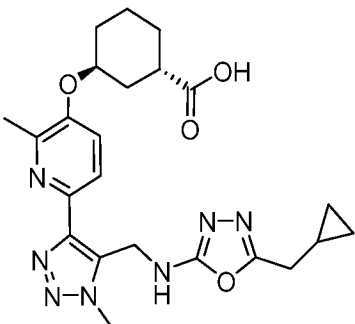
Соединения примеров в таблице 3 ниже синтезировали согласно тем же процедурам, описанным для примеров 41 - 44.

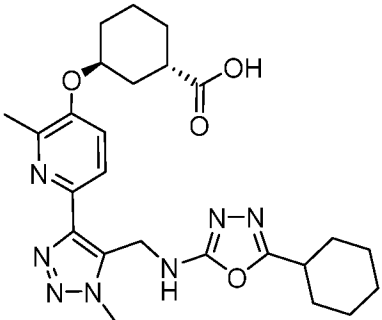
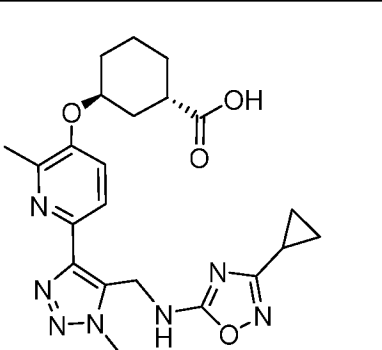
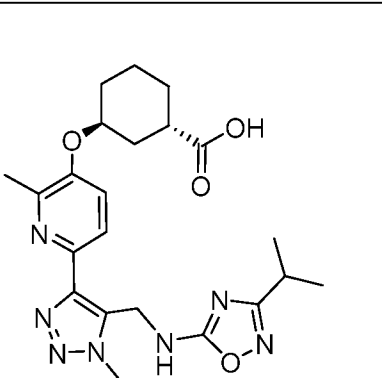
Таблица 3

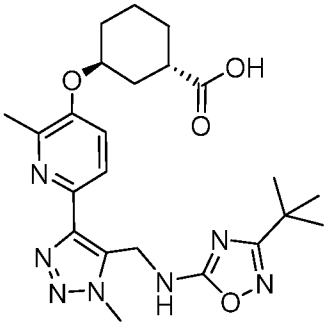
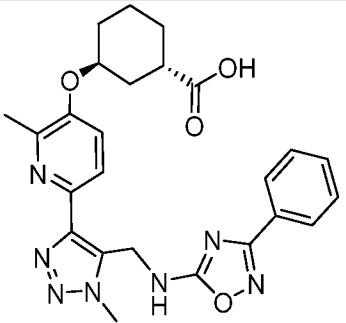
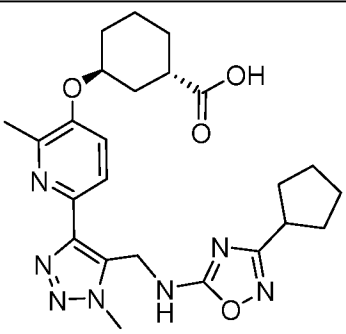
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
45	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-((5-Циклопентил-2-имино-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 482,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 5H), 1,88 - 1,65 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 228 нМ.	Пример 41
46	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-((5-Циклобутил-2-имино-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 468,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,70 (квин.d, $J=8,4$, 1,0 Гц, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 4H), 2,26 - 1,90 (m, 6H), 1,83 - 1,63 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 137 нМ.	Пример 41
47	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,89 - 8,81 (m, 1H), 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,10 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,10 - 1,98	Пример 42

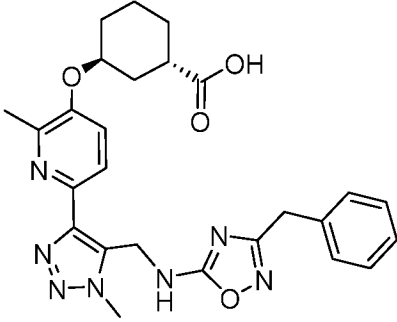
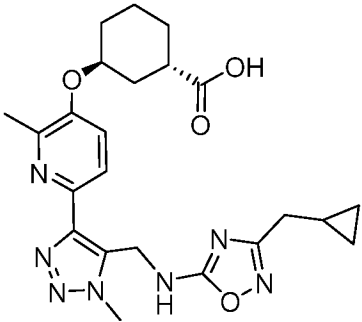
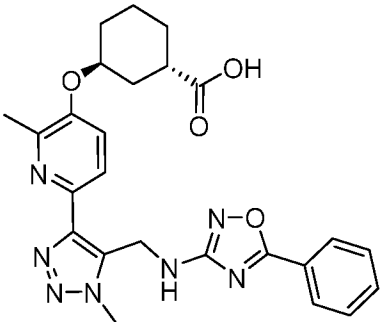
	ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	(m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 595 нМ.	
48	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, [M + H] ⁺ = 482,1; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,21 - 1,94 (m, 6H), 1,92 - 1,66 (m, 10H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 209 нМ.	Пример 42
49	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, [M + H] ⁺ = 490,2; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 4H), 5,05 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 180 нМ.	Пример 42
50	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Бензил-1,3,4-оксадиазол-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	LCMS, [M + H] ⁺ = 503,9; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 4,89 (br d, J=4,6 Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 96 нМ.	Пример 42

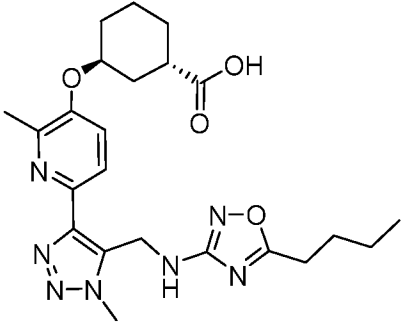
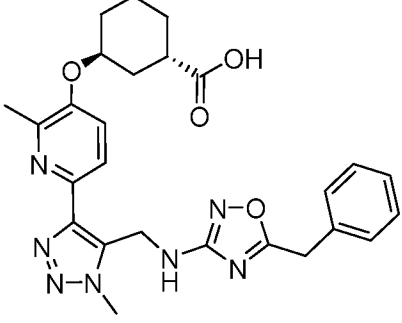
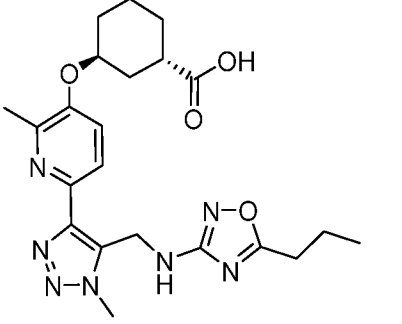
51	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 468,0$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,86 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 4,92 (br d, <i>J</i>=4,5 Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61 - 3,37 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,45 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 59 нМ.	Пример 42
52	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-пропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 456,3$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,83 (br d, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,47 (br d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 6H), 0,84 (t, <i>J</i>=7,4 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 396 нМ.	Пример 42
53	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Бутил-1,3,4-оксадиазол-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	LCMS, $[M + H]^+ = 470,1$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,86 (br d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 4,92 (br d, <i>J</i>=5,2 Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 6H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 297 нМ.	Пример 42

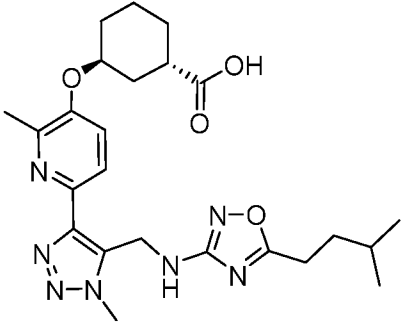
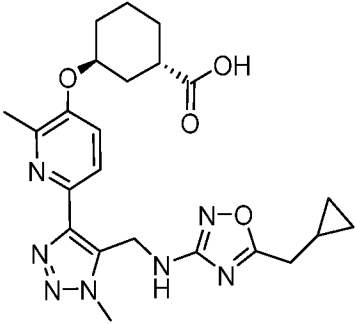
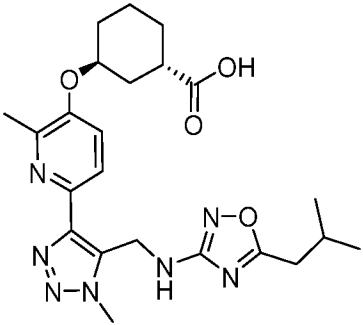
54	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 470,2$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,92 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 0,88 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 191 нМ.	Пример 42
55	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Изопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 484,2$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,39 (m, 7H), 0,85 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 45 нМ.	Пример 42
56	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-(Циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 468,3$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 - 7,77 (m, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,90 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (br s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,01 - 0,88 (m, 1H), 0,46 (br d, $J=7,7$ Гц, 2H), 0,16 (br d, $J=4,7$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 136 нМ.	Пример 42

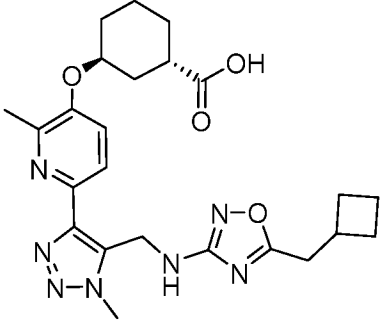
57	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 496,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,97 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,90 (br s, 2H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 7H), 1,41 - 1,13 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 204 нМ.	Пример 42
58	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 454,1$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,99 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,75 - 0,68 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 316 нМ.	Пример 43
59	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((3-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 456,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (br t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,01 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,46 (m, 4H), 1,16 (d, $J=6,9$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 495 нМ.	Пример 43

60	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (br t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,82 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 4,99 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (br s, 3H), 2,08 - 1,40 (m, 8H), 1,15 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 478 нМ.	Пример 43
61	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 490,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (br t, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,57 - 7,47 (m, 4H), 5,16 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 нМ.	Пример 44
62	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 482,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,51 (m, 1H), 7,83 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,01 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 5H), 1,69 - 1,45 (m, 10H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 нМ.	Пример 43

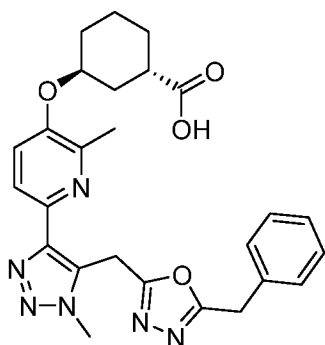
63	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((3-Бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 504,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 4,99 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 38 нМ.	Пример 43
64	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((3-(Циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 468,2$; 1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,62 (m, 4H), 1,13 - 1,04 (m, 1H), 0,59 - 0,53 (m, 2H), 0,27 - 0,22 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 105 нМ.	Пример 43
65	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 490,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,86 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,87 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 нМ.	Пример 42

66	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (br s, 1H), 7,53 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,73 (br t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,46 (br s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 6H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ.	Пример 42
67	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((6-(5-(((5-Бензил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 504,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 нМ.	Пример 42
68	 (1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-пропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 456,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,13 (br t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 6H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 42 нМ.	Пример 42

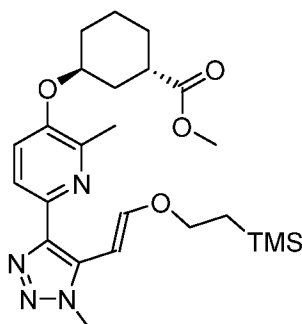
69	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 484,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,70 (br t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,63 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 7H), 0,85 (br d, $J=5,8$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ.	Пример 42
70	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(Циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-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	LCMS, $[M+H]^+ = 468,4$; 1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,04 - 4,97 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,32 - 0,23 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ, острый <i>in vivo</i> анализ гистамина у CD-1 мыши: -39% гистамина при 1 мг/кг дозы соединения примера 70.	Пример 42
71	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Изобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат	LCMS, $[M+H]^+ = 470,4$; 1H ЯМР (500 МГц, METHANOL-d_4) δ 8,10 - 8,02 (m, 2H), 5,04 - 4,97 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20 - 1,93 (m, 5H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 0,99 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.	Пример 42

72	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(Циклобутилметил)-1,2,4-оксадиазол-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	LCMS, $[M+H]^+ = 482,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,21 (br t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,79 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 5H), 1,72 - 1,42 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 4 нМ	Пример 42
----	--	--	-----------

Пример 73. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



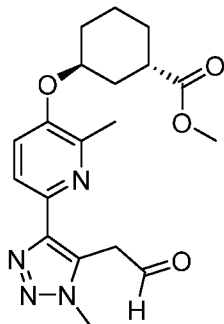
73A. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((E)-2-((триметилсилил)окси)винил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К трифенил((2-(триметилсилил)этокси)метил)фосфония хлорид (1,62 г, 3,77 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли КОtBu (338 мг, 3,01 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли промежуточного соединения 9 (900 мг, 2,51 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч, после чего реакцию гасили добавлением нас. водн. NH₄Cl при 0°C, затем нагревали до к. т. Добавляли EtOAc и водный слой экстрагировали

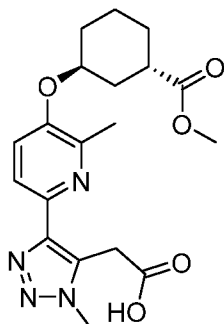
при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (80 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и 80% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (650 мг, 1,38 ммоль, 55% выход) в виде масла. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 463,2$.

73B. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



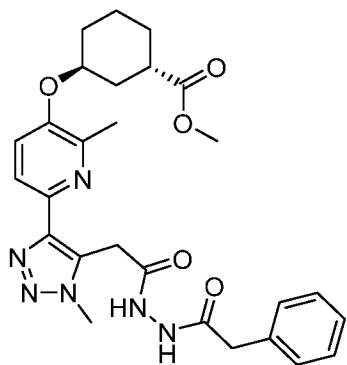
Раствор промежуточного соединения 73A (600 мг, 1,269 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл)/TFA (1,15 мл) при 23°C перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 373,1$

73C. 2-(4-(5-(((1S,3S)-3-(метоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)уксусная кислота



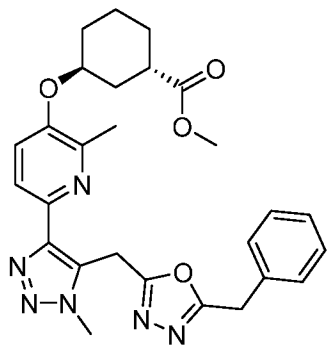
К смеси неочищенного промежуточного соединения 73B (43 мг, 0,115 ммоль), NaH_2PO_4 (69 мг, 0,577 ммоль), 2-метил-2-бутена, 2,0 М в THF (0,10 мл, 0,20 ммоль), воды (0,2 мл) и трет-БуОН (2 мл) при к. т. добавляли NaClO_2 (21 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем выливали в солевой раствор и экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенное указанное соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 389,1$.

73D. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-оксо-2-(2-(2-фенилацетил)гидразинил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 73C (16 мг, 0,041 ммоль) и 2-фенилацетогидразида (6 мг, 0,041 ммоль) в MeCN (0,82 мл) добавляли HATU (19 мг, 0,049 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,3 мкл, 0,041 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и при 80% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (16 мг, 0,031 ммоль, 74,6% выход). LCMS, [M + H]⁺ = 521,1.

73E. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



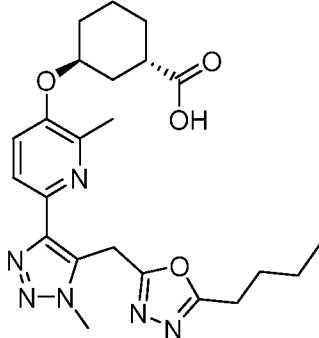
Смесь промежуточного соединения 73D (16 мг, 0,03 ммоль), DCM (1 мл) и реагента Бургесса (15 мг, 0,06 ммоль) нагревали при 40°C в течение 4 ч, затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и при 80% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением неочищенного указанного соединения в виде масла (10 мг, 0,020 ммоль, 64,7% выход).

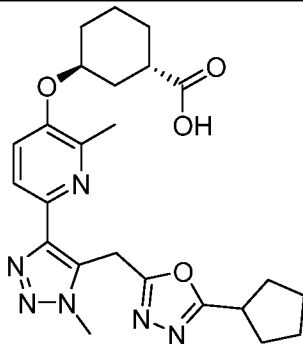
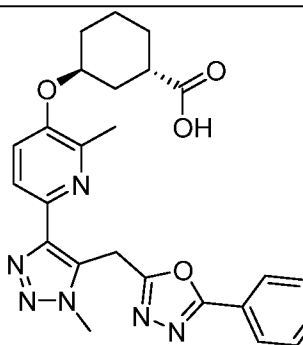
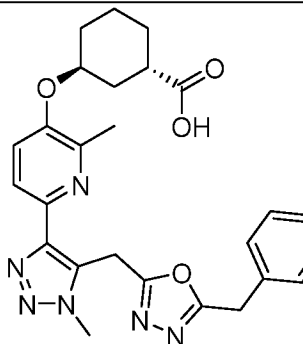
Пример 73

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 73Е (10 мг, 0,020 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,100 мл) и воде (0,15 мл) при к. т. добавляли 2,0 М водн. LiOH (0,030 мл, 0,060 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, после чего при помощи LCMS наблюдали, что не осталось исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и подкисляли до значения pH 2,3 добавлением по каплям 1 М водн. HCl. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC ((Sunfire C18 (150 × 19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc 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 соединения (TFA соль; 2 мг, 3,32 мкмоль, 16,7% выход). LCMS, [M + H]⁺ = 489,0. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 5H), 4,86 - 4,80 (m, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 5H). hLPA₁ IC₅₀ = 55 nM.

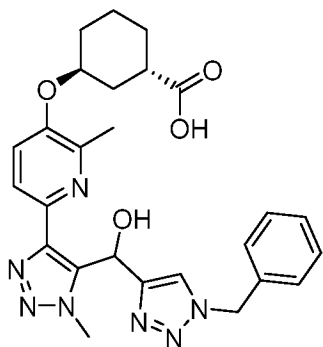
Соединения примеров в таблице 4 ниже синтезировали такими же способами, представленными в качестве примера для получения соединения примера 73.

Таблица 4

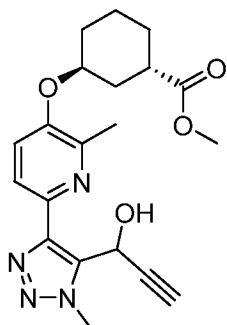
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
74	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 455,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 4,99 - 4,87 (m, 2H), 4,78 - 4,64 (m, 1H), 4,27 - 4,01 (m, 3H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 3H), 2,02 - 1,49 (m, 9H), 1,37 - 1,19 (m, 2H), 1,00 - 0,78 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 227 nM.

75	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 1H), 5,01 - 4,81 (m, 2H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 4H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,86 - 1,45 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 289 нМ).
76	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 475,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,78 (m, 3H), 7,69 - 7,46 (m, 4H), 5,21 - 4,89 (m, 2H), 4,76 - 4,54 (m, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 1,42 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 290 нМ.
77	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-фтор-бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 507,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 5,01 - 4,81 (m, 2H), 4,76 - 4,59 (m, 1H), 4,36 - 4,11 (m, 2H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,46 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 260 нМ.

Пример 78. (1S,3S)-3-((6-(5-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

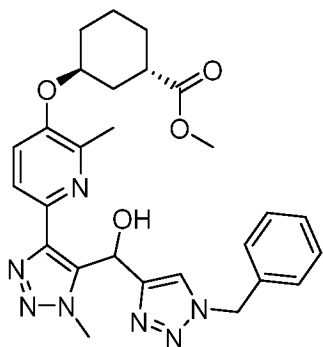


78A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(1-гидроксипроп-2-ин-1-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 8 (100 мг, 0,279 ммоль) в THF (2,79 мл) при -78°C добавляли этинилмагния бромид (558 мкл 0,5 М раствора в THF; 0,279 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию затем гасили добавлением нас. водн. NH_4Cl при 0°C , затем нагревали до к. т. Добавляли EtOAc и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и 80% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (86 мг, 0,22 ммоль, 80% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,90 - 9,37 (m, 1H), 8,24 - 8,05 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,82 - 5,49 (m, 1H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 3H), 3,78 - 3,64 (m, 3H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,48 (m, 4H).

78B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

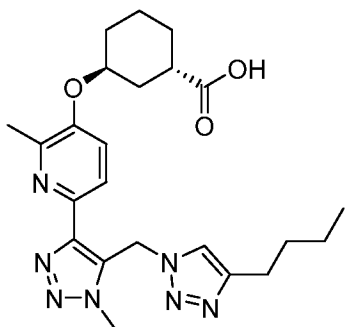


К смеси соединения 78А (63 мг, 0,164 ммоль) и (азидометил)бензола (144 мг, 1,081 ммоль), аскорбата натрия (1,966 мг, 0,016 ммоль) в tBuOH (0,5 мл) в H₂O (0,5 мл) при к. т. добавляли CuSO₄ (3 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и 80% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (28 мг, 0,054 ммоль, 33% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 - 9,49 (m, 1H), 8,14 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,29 - 6,14 (m, 1H), 5,60 - 5,34 (m, 2H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 3H), 2,93 - 2,73 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 3H), 1,81 - 1,63 (m, 4H).

Пример 78

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 78В (20 мг, 0,039 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,10 мл) и воде (0,15 мл) при к. т. добавляли 2,0 М водн. LiOH (0,058 мл, 0,116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и подкисляли до значения pH 2,3 добавлением по каплям 1 М водн. HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаточный неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC ((Sunfire C18 (150 × 19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в H₂O (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 соединения (TFA соль; 20 мг, 0,032 ммоль, 84% выход). LCMS, [M + H]⁺ = 504,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 - 8,33 (m, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,37 - 5,82 (m, 2H), 5,58 - 5,45 (m, 2H), 4,95 - 4,74 (m, 1H), 4,11 (d, J=1,5 Гц, 3H), 3,00 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 3H), 2,30 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,62 (m, 7H.); hLPA₁ IC₅₀ = 88 нМ.

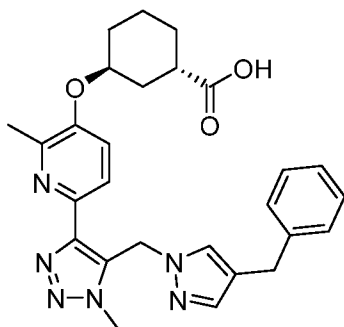
Пример 79. (1S,3S)-3-(((6-(5-((4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор азидного промежуточного соединения 6 (25 мг, 0,065 ммоль) и гекс-1-ина (27 мг, 0,32 ммоль) в 1:1 tBuOH/H₂O (0,65 мл) обрабатывали аскорбатом натрия (3 мг, 0,013 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (2 мг, 6,5 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 37°C в течение 3 ч (после чего при помощи LCMS наблюдали завершение реакции), затем охлаждали до к. т. и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и остаточный неочищенный продукт добавляли к раствору водн. LiOH (162 мкл, 0,649 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл/0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., после чего при помощи LC/MS наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаточный неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (PHENOMENEX®, Axia 5 мк, C18 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA и В=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (18 мг, 0,038 ммоль, 58,2% выход) в виде масла.

$[M + H]^+ = 454,1$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 (br t, *J*=7,5 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,03 (br d, *J*=13,7 Гц, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 6H), 1,27 (sxt, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,86 (t, *J*=7,3 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 44 нМ.

Пример 80. (1S,3S)-3-(((6-(5-((4-бензил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

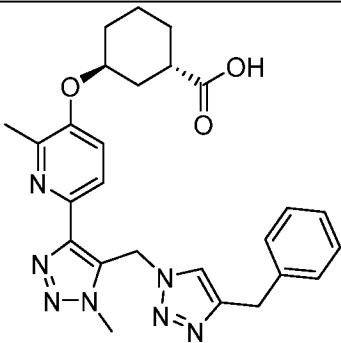


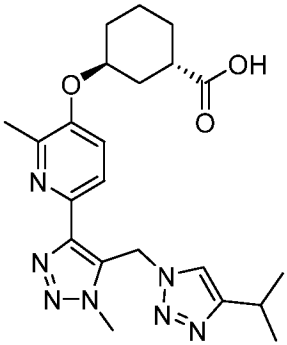
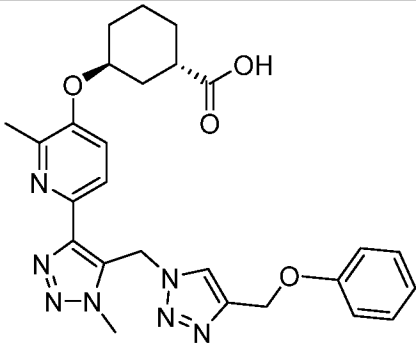
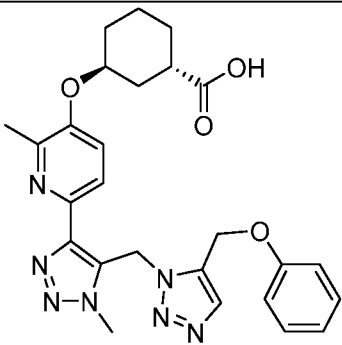
4-Бензил-1H-пиразол (17 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (30 мг, 0,071 ммоль) в DMF (1 мл) при к. т., а затем добавляли NaNH (6 мг 60%

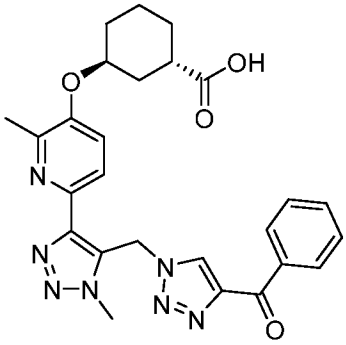
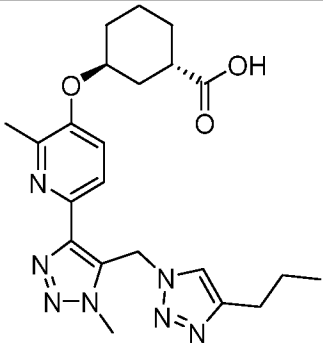
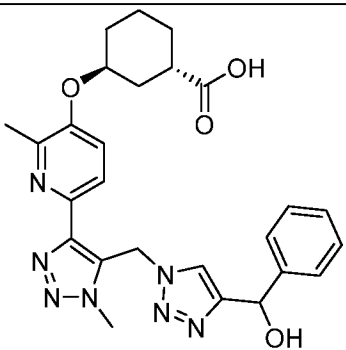
дисперсии в масле, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., после чего при помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакцию гасили водой (3 мл), затем разделяли между EtOAc и водой и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 8 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток смешивали с водн. LiOH (177 мкл, 0,709 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл/0,1 мл) и перемешивали в течение 2 ч при к. т., после чего при помощи наблюдали LCMS завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной HPLC (PHENOMENEX®, Axia 5 мк C18, 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нм; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA и В=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA), с получением указанного соединения (11 мг, 30,4% выход). LCMS, [M+H]⁺ = 487,0; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,87 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 6H), 5,87 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,34-4,52 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 3H), 1,21-2,18 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ.

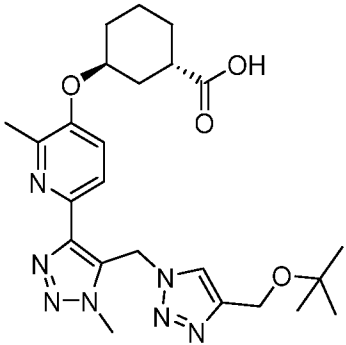
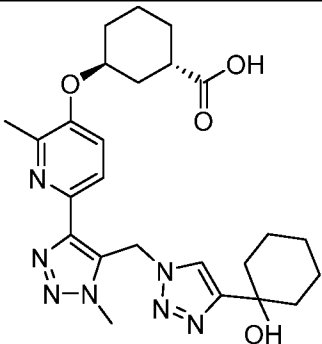
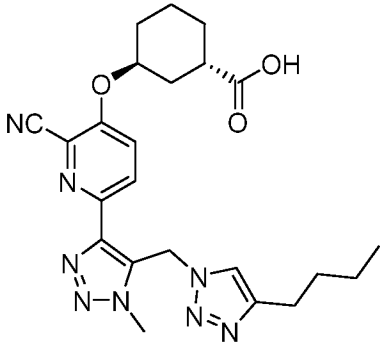
Соединения примеров в таблице 5 ниже синтезировали теми же способами, которые представлены в качестве примеров для получения соединения примеров, как указано.

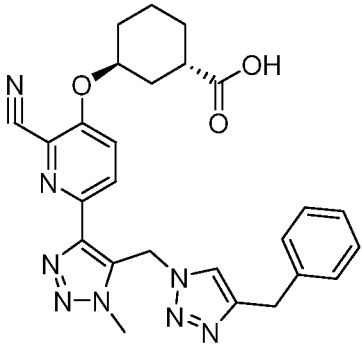
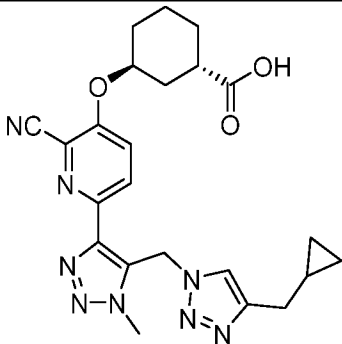
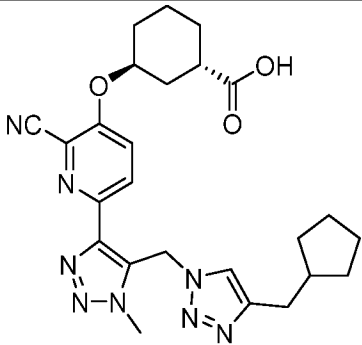
Таблица 5

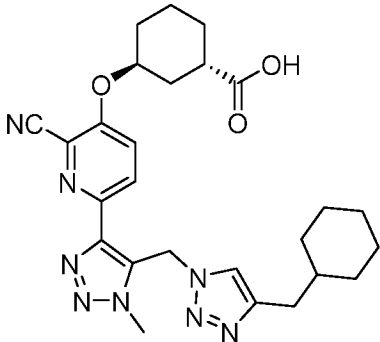
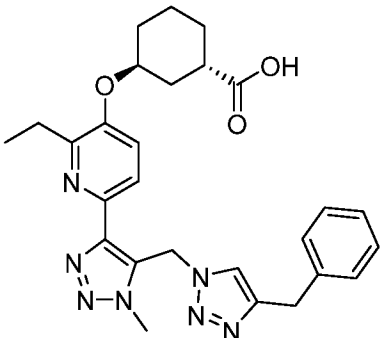
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
81	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-бензил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺ = 488,0; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,93-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,10-7,36 (m, 5H), 6,14 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (br t, J=10,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43-2,13 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 37 нМ.	Пример 79

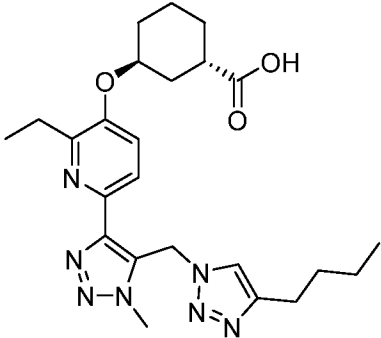
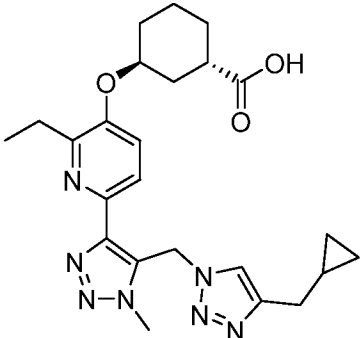
82	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 440,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,83-3,09 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,41-2,16 (m, 8H), 1,19 (d, $J=7,0$ Гц, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 821 нМ.	Пример 79
83	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-феноксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,3$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,99 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,94 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,64 (br t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,42-2,20 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 135 нМ.	Пример 79
84	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-феноксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28 (br t, $J=7,9$ Гц, 3H), 7,00 (br d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,94 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,43-2,17 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 172 нМ.	Пример 79

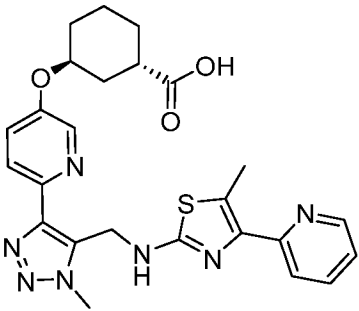
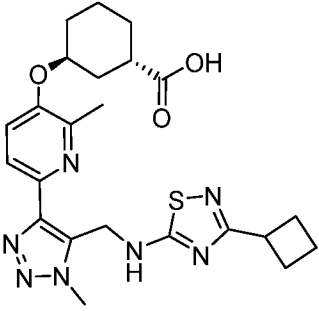
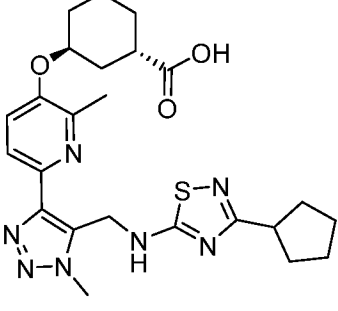
85	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-бензоил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[2M + H]^+ = 1003,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,18 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,63 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 241 нМ.	Пример 79
86	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 440,3$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,87-8,22 (m, 2H), 7,43-7,74 (m, 1H), 6,13-6,40 (m, 2H), 4,75-5,05 (m, 1H), 4,11-4,39 (m, 3H), 2,78 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,63-2,68 (m, 5H), 1,42-2,29 (m, 10H), 0,82-1,12 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 187 нМ.	Пример 79
87	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(гидроксил(фенил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,18-7,40 (m, 6H), 6,13 (br s, 2H), 5,78 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,20-2,14 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 363 нМ.	Пример 79

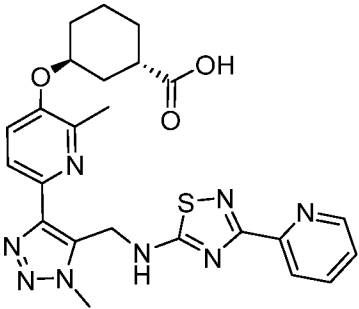
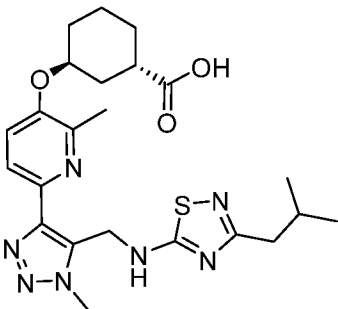
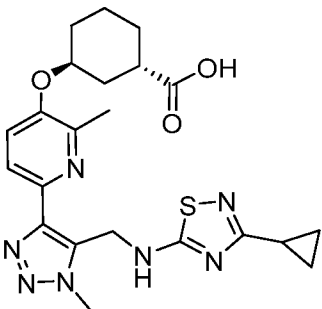
88	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(трет-бутоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 484,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,43-2,11 (m, 8H), 1,15 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 2928 нМ.	Пример 79
89	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(1-гидроксициклогексил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 496,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,04 (s, 1H), 7,90 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,58-2,77 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 3H), 1,09-2,14 (m, 18H); hLPA₁ IC₅₀ = 3270нМ.	Пример 79
90	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 465,4$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,32 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,99 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,67 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,56-2,61 (m, 2H), 1,18-2,13 (m, 12H), 0,86 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 78 нМ.	Пример 79

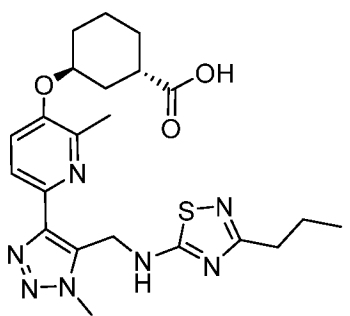
91	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-бензил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 499,3$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,31 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,90-8,01 (m, 2H), 7,03-7,34 (m, 5H), 6,08 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 2,60-2,76 (m, 1H), 1,39-2,15 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 109 нМ.	Пример 79
92	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 463,3$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,19 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,52 (br t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,38-2,40 (m, 2H), 1,24-2,03 (m, 8H), 0,72-0,87 (m, 1H), 0,31 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,01 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 110 нМ.	Пример 79
93	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопентил-метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 491,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,32 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,58 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,04-2,19 (m, 17H); hLPA₁ IC₅₀ = 60 нМ.	Пример 79

94	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((4-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 505,3$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,30 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,93 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,99 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,46 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,77-2,12 (m, 19 H); hLPA₁ IC₅₀ = 54 нМ.	Пример 79
95	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((4-бензил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 502,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,16 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (br s, 1H), 2,74 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,61 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,01 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,63 (br d, $J=9,8$ Гц, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 7 нМ.	Пример 79

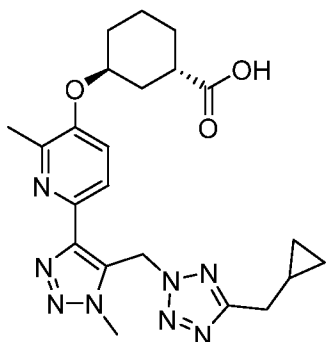
96	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (br s, 1H), 2,83 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,85 (br d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,60 (br s, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 3H), 1,27 - 1,13 (m, 6H), 0,82 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 9 нМ.	Пример 79
97	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропил-метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 466,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,16 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 2,74 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,61 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,01 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,63 (br d, $J=9,8$ Гц, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 нМ.	Пример 79

98	 (1S,3S)-3-(((6-(1-метил-5-(((5-метил-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 506,0$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,26 – 7,12 (m, 1H), 5,07 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,03 – 1,44 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 1050 нМ.	Пример 2 (амино-тиазол-NaH)
99	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклобутил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 484,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,07 (d, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,18 (td, $J = 8,6, 6,0$ Гц, 4H), 1,98 – 1,42 (m, 10H). (Протон α по отношению к кислоте и метиновый протон на циклобутиле не наблюдались вследствие подавления сигнала воды); hLPA₁ IC₅₀ = 73 нМ.	Пример 3 (Cl-гетеро-арил i-Pr ₂ Net, 180°C, 2 ч)
100	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклопентил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 498,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,09 – 2,93 (m, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,02 – 1,19 (m, 16H); hLPA₁ IC₅₀ = 77 нМ.	Пример 3

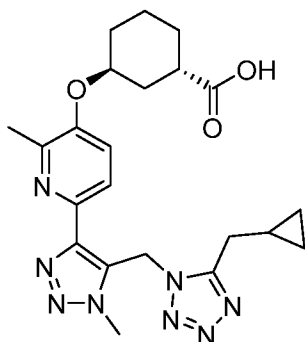
101	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 507,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,21 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,43 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 483 нМ.	Пример 3
102	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-изобутил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 485,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,09 – 1,46 (m, 9H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H). ($-CH_2-$ от тиадиазола не наблюдался вследствие подавления сигнала воды); hLPA₁ IC₅₀ = 98 нМ.	Пример 3
103	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 470,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,07 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 – 1,45 (m, 8H), 0,86 (br s, 2H), 0,78 (br s, 2H). (Метиновый протон на циклопропиле не наблюдали вследствие подавления сигналов воды); hLPA₁ IC₅₀ = 510 нМ.	Пример 3

104	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-((3-пропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 472,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 – 1,44 (m, 10H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). (-CH₂- от тиадиазола не наблюдали вследствие подавления сигналов воды) hLPA₁ IC₅₀ = 109 нМ.	Пример 3
-----	--	--	----------

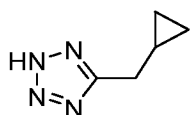
Пример 105. (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 106. (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



105A. 5-(циклопропилметил)-2H-тетразол



Смесь 2-циклопропилацетонитрила (0,225 мл, 2,47 ммоль), NaN₃ (0,176 г, 2,71 ммоль) и ZnBr₂ (0,555 г, 2,47 ммоль) в воде (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 3 ч, затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. 6 н HCl и EtOAc (10 мл) и смесь перемешивали энергично, пока все твердые вещества не растворились и водный слой не обладал значением pH 1. Органический слой отделяли; водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного соединения (0,16 г, 1,29 ммоль, 52,3% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Примеры 105 и 106

К раствору промежуточного соединения 4 (26 мг, 0,072 ммоль) в DCM (721 мкл) добавляли соединение 105A (18 мг, 0,14 ммоль) и Ph₃P (38 мг, 0,14 ммоль), а затем DIAD (29 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, после чего при помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали (4 г SiO₂; непрерывный градиент от 0%-100% EtOAc в гексане) с получением двух региоизомерных тетразольных изомеров. Первым изомером для элюирования был метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат (20 мг, 0,034 ммоль, 47,5% выход). Вторым изомером для элюирования был метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат (30 мг неочищенного), который смешивали с Ph₃PO; это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

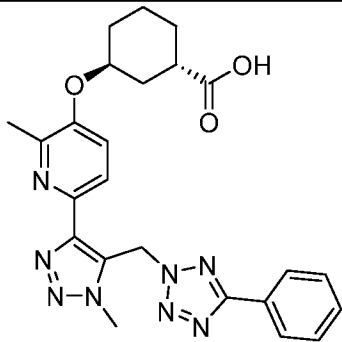
К раствору метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (20 мг, 0,034 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли MeOH (0,1 мл), а затем водн. LiOH (0,047 мл, 0,189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь; на этом этапе при помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex[®], Axia 5 мк, C18 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA и В=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) с получением соединения примера105 (4,6 мг, 9,9 мкмоль, 21% выход). LCMS, [M+H]⁺ = 453,1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,56 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H),

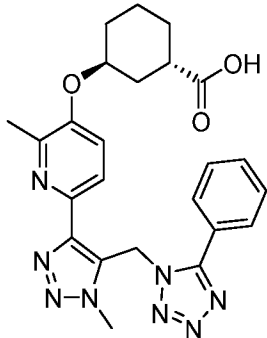
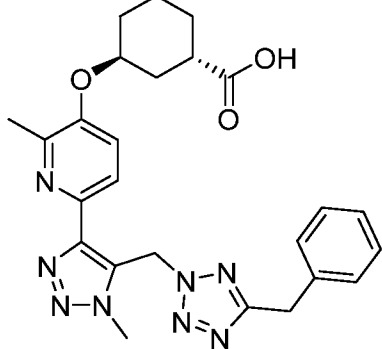
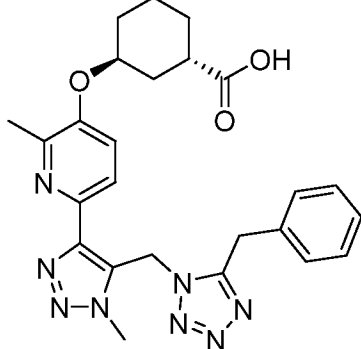
0,72-1,95 (m, 9H), 0,20-0,42 (m, 2H), -0,06-0,12 (m, 2H). LCMS, $[M+H]^+ = 453,1$; hLP₁ IC₅₀ = 29 нМ

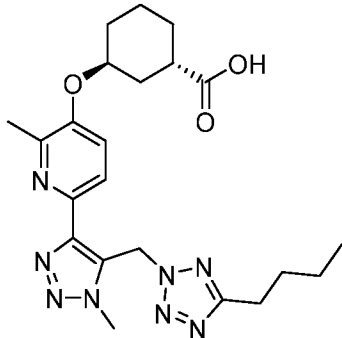
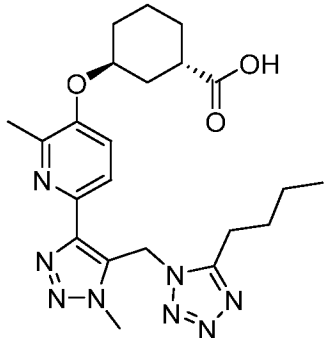
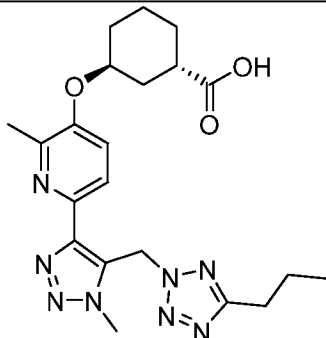
К раствору метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (30 мг, с примесью Ph₃PO) в THF (0,5 мл) добавляли MeOH (0,1 мл), а затем водн. LiOH (0,043 мл, 0,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь; на этом этапе при помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (PHENOMENEX®, Axia 5 мк, C18, 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA и В=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) с получением соединения примера 106 (17,5 мг, 0,033 ммоль, 77% выход). LCMS, $[M+H]^+ = 453,3$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,76 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,50 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,80-1,98 (m, 9H), 0,34 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Гц, 2H). $[M+H]^+ = 453,3$; hLP₁ IC₅₀ = 147 нМ.

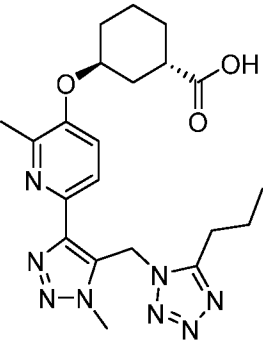
Соединения примеров в таблице 7 ниже синтезировали теми же способами, которые представлены в качестве примера для получения соединений примеров 105 и 106.

Таблица 7

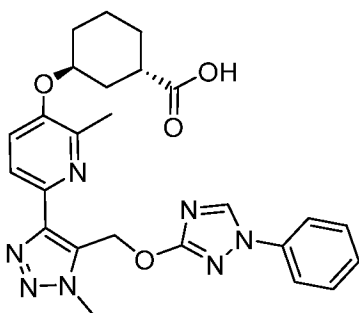
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
107	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-фенил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 475,3$; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,98-8,10 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,37-2,07 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 42 нМ.

108	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-фенил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 475,3$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,83 (br d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,38 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,38-2,09 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 239 нМ.
109	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бензил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 489,2$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,12-7,32 (m, 5H), 6,47 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37-2,11 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 нМ.
110	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бензил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 489,2$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,17-7,33 (m, 3H), 7,07 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,31 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36-2,06 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 207 нМ.

111	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-бутил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,1$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,85 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,59 (br d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,14-2,08 (m, 12H), 0,82 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 34 нМ.
112	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-бутил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,1$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,86 (br t, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,62 (br t, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,07-2,11 (m, 12H), 0,78 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 176 нМ.
113	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-((5-пропил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 441,2$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,75 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,62 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,38-2,10 (m, 10H), 0,86 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 нМ.

114	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-пропил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 441,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,90 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,87 (br t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,59 (br d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,38-2,13 (m, 10H), 0,82 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 125 нМ.
-----	---	--

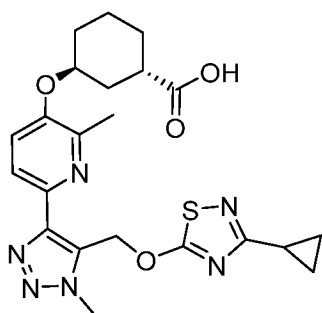
Пример 115. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору при к. т. промежуточного соединения 4 (20 мг, 0,055 ммоль), 1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-ола (9 мг, 0,055 ммоль) и Ph_3P (29 мг, 0,111 ммоль) в DCM (0,3 мл) добавляли DEAD (0,018 мл, 0,111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (4 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 13 мин, затем выдерживали при 100% EtOAc в течение 5 мин) с получением не чистого продукта в виде масла. Не чистый продукт растворяли в THF и воде (0,5 мл каждого). Добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (12 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к. т., затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 мл)/воде (1 мл) и доводили до значения pH ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl и экстрагировали при помощи EtOAc (3 $\times$ 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% B, 11-51% B в течение 20 мин, затем выдерживание

в течение 6 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (14,4 мг, чистота методом LCMS = 99%). LCMS, $[M + H]^+ = 490,4$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J = 7,9$ Гц, 3H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 – 1,42 (m, 8H). hLPA₁ IC₅₀ = 47 нМ.

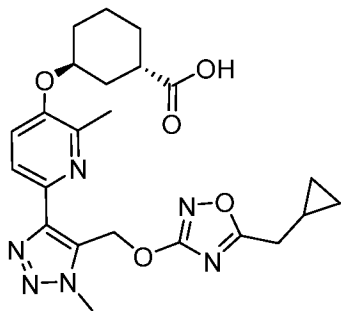
Пример 116. (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 12 (25 мг, 0,072 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли NaH (17 мг 60% дисперсии в масле, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин, затем добавляли 5-хлор-3-циклопропил-1,2,4-тиадиазол (23 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (2 мл)/воде (1 мл) и доводили до значения pH ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% В, 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (бис-TFA соль; 4,2 мг, 8% выход; чистота методом LCMS = 97%). LCMS, $[M + H]^+ = 471,2$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,39 (s,

3H), 2,05 – 1,40 (m, 9H), 0,77 – 0,71 (m, 2H), 0,53 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Гц, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 405 нМ.

Пример 117. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



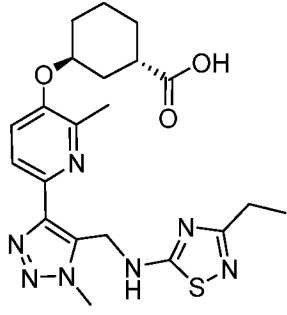
Смесь BrettPhos (0,8 мг, 1,665 мкмоль) и NaOtBu (11 мг, 0,12 ммоль) выкачивали и снова заполняли N₂ (повторяли 3×), после чего добавляли промежуточное соединение 4 (30 мг, 0,083 ммоль) и 3-бром-5-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол (17 мг, 0,083 ммоль). Вторую колбу заполняли Pd предкатализатором трет-Bu-BrettPhos Pd G3 (1,4 мг, 1,67 мкмоль), которую выкачивали и снова заполняли Ar (повторяли 3×), после чего добавляли 1,4-диоксан (0,3 мл); смесь перемешивали при к. т., пока она не стала гомогенным раствором. Раствор предкатализатора добавляли по каплям к реакционной смеси, которую быстро выкачивали и снова заполняли Ar, затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем THF/воду (0,5 мл каждого) и LiOH·H₂O (18 мг, 0,43 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение 18 ч при к. т., затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (2 мл)/воду (1 мл) и доводили до значения pH ~5 при помощи 1 н водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% B, 10-70% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. Это вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-40% B в течение 35 мин,

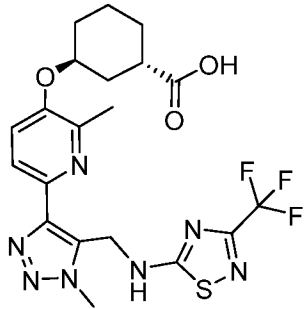
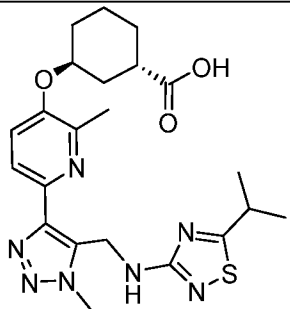
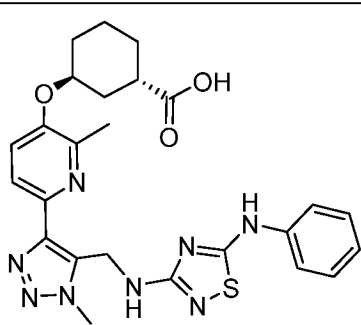
затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (3,4 мг, 9% выход; чистота при помощи анализа LCMS = 100%).

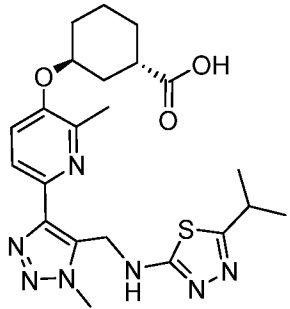
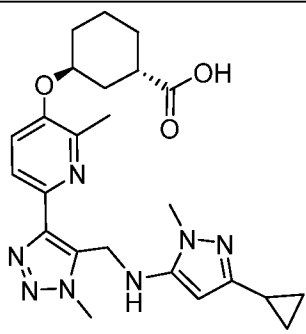
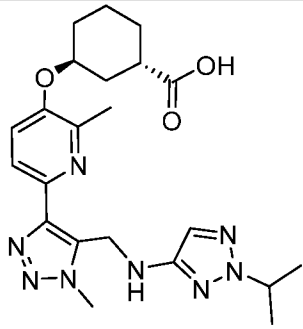
Условия 1 ввода пробы: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,50 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; определение: MS и УФ (220 нМ). Результаты 1 ввода пробы: чистота: 100,0%; наблюдаемая масса: 469,23; время удерживания: 1,45 мин.

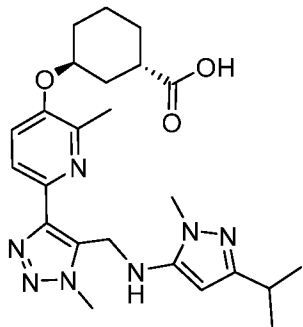
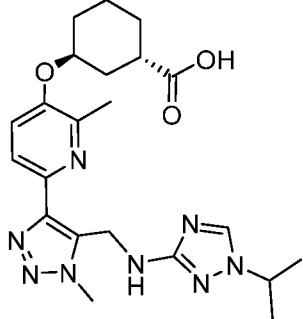
Условия 2 ввода пробы: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,50 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; определение: MS и УФ (220 нМ). Результаты 2 ввода пробы: чистота: 100,0%; наблюдаемая масса: 469,23; время удерживания: 1,67 мин. LCMS, [M + H]⁺ = 469,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,90 – 1,48 (m, 8H), 1,11 – 1,03 (m, 1H), 0,53 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Гц, 2H), 0,26 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 11 нМ.

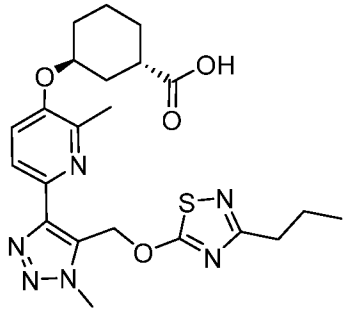
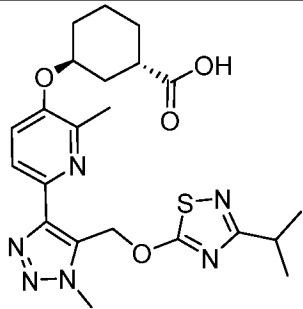
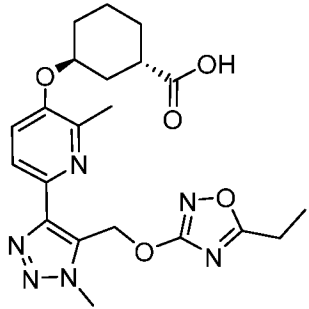
Соединения примеров в следующей таблице синтезировали процедурами, описанными для получения соединений примеров 1-5.

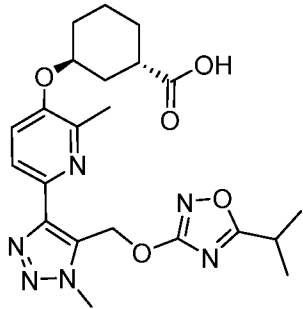
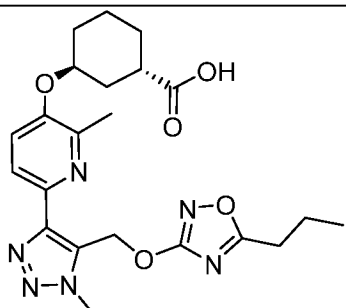
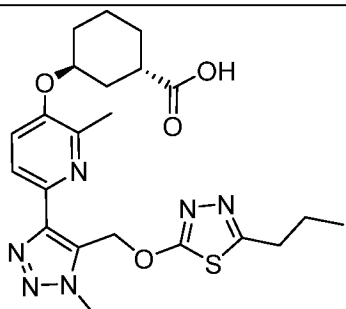
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
118	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-этил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 458,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,58 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 – 1,42 (m, 8H), 1,16 (td, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 919 нМ.	Пример 3 180°C, 2 ч

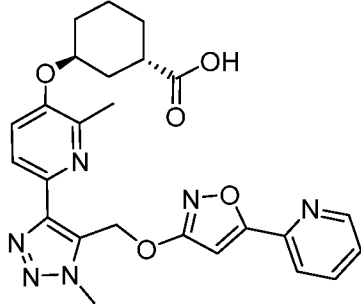
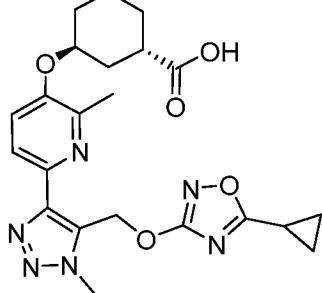
119	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(трифторметил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 498,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 – 1,47 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 60 нМ.	Пример 3 180°C, 2 ч
120	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 472,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,03 – 1,42 (m, 8H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 нМ	Пример 3 180°C, 4 ч
121	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-(фениламино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 521,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,37 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,03 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,01 – 1,48 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 470 нМ.	Пример 1

122	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 472,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,01 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,14 (p, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 – 1,45 (m, 8H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 555 нМ.	Пример 1
123	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 466,2$; 1H ЯМР (ротамеры) (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 4,79 (br s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,48 (s, 1,3H), 2,46 (s, 1,7H), 2,09 – 1,46 (m, 9H), 0,76 – 0,61 (m, 3H), 0,37 (dt, $J = 6,3$, 3,1 Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 1287 нМ.	Пример 1
124	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-изопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 4,49 (sep, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,46 (m, 8H), 1,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 337 нМ.	Пример 1

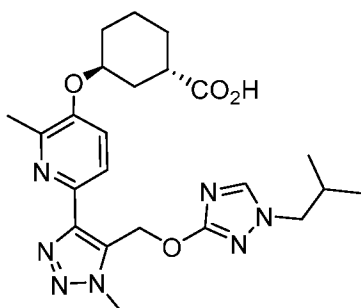
125	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 468,2$; 1H ЯМР (ротамеры) (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 0,6H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Гц, 0,4H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Гц, 0,4H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Гц, 0,6H), 5,65 (s, 0,8H), 4,96 (s, 1,2H), 4,81 (s, 1H), 4,27 (s, 0,6H), 4,09 (s, 1,8H), 3,88 (s, 1,2H), 3,62 (s, 0,4H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 2,66 – 2,58 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,13 – 1,42 (m, 8H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Гц, 2,4H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Гц, 3,6H); (пиразол N-CH₃ не наблюдали вследствие подавления сигналов воды). hLPA₁ IC₅₀ = 627 нМ.	Пример 1
126	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,40 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,29 (sep, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 1488 нМ.	Пример 1

127	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-пропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 473,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,07 – 1,39 (m, 10H), 0,60 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 425 нМ.	Пример 5 160°C, 0,5 ч
128	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 473,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25 – 1,09 (m, 9H), 0,98 – 0,90 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 98 нМ.	Пример 5 160°C, 1 ч
129	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 443,4$; 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,97 – 2,90 (m, 1H), 2,83 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,18 – 1,65 (m, 8H), 1,37 (t, $J = 7,7$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 нМ.	Пример 5 160°C, 3 ч

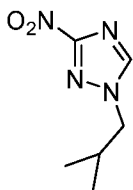
130	 (1S,3S)-3-(((6-((5-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 457,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,23 – 3,08 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,06 – 1,40 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 нМ.	Пример 5 160°C, 3 ч
131	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-пропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 457,5$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 – 1,43 (m, 10H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 нМ.	Пример 5 100°C, 6 ч
132	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 473,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03 – 1,38 (m, 12H), 0,78 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 97 нМ.	Пример 5 150°C, 2 ч

133	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(пиридин-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 491,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,99 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J = 14,5, 8,2$ Гц, 2H), 7,51 (dd, $J = 7,3, 5,1$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 – 1,41 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 208 нМ.	Пример 5 180°C, 6 ч
134	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,4$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,18 – 1,61 (m, 9H), 1,28 – 1,15 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 нМ.	Пример 5 160°C, 2 ч

Пример 135. (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-Изобутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



135A. 1-Изобутил-3-нитро-1H-1,2,4-триазол

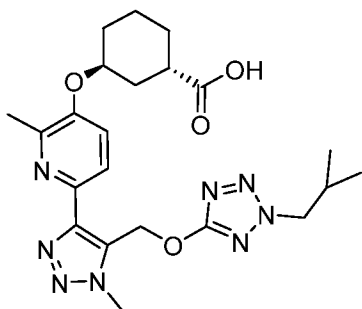


К суспензии 3-нитро-1H-1,2,4-триазола (1 г, 8,77 ммоль) в EtOH (20 мл) в скintилляционном сосуде объемом 40 мл добавляли NaNH (0,88 г 60% дисперсии в масле, 21,9 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли 1-бром-2-метилпропан (2,86 мл, 26,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C всю ночь, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали 1,0 М водн. KH_2PO_4 , водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный желтый масляный продукт хроматографировали (80 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (240 мг, 1,41 ммоль, 16% выход) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 4,10 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,01 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171,2$.

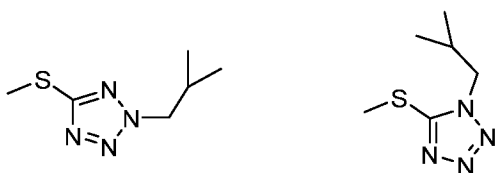
Пример 135

Раствор промежуточного соединения 12 (20 мг, 0,06 ммоль) в THF (0,4 мл) добавляли по каплям к смеси 1-изобутил-3-нитро-1H-1,2,4-триазола (15 мг, 0,09 ммоль) и NaNH (5 мг 60% масляной суспензии, 0,12 ммоль) в THF (0,4 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (2 мл)/воду (1 мл) и доводили до значения pH ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл); объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли с получением указанного соединения (14 мг, 0,02 ммоль, 35% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,9$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 9H), 0,81 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.

Пример 136. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Изобутил-2Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

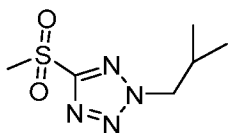


136А. 2-Изобутил-5-(метилтио)-2Н-тетразол; 136В. 1-Изобутил-5-(метилтио)-1Н-тетразол



К раствору 5-(метилтио)-1Н-тетразола (500 мг, 4,31 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли 2-метилпропан-1-ол (0,80 мл, 8,61 ммоль), Ph_3P (2,0 г, 7,75 ммоль), Et_3N (0,90 мл, 6,46 ммоль), а затем DIAD (1,52 мл, 7,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (120 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 20% EtOAc в гексанах в течение 25 мин, затем при 20% EtOAc/гексана в течение 10 мин) с получением соединения примера 126А (502 мг, 2,91 ммоль, 68% выход) в виде бесцветного масла: LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173,2$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,40 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,6$ Гц, 6H) и соединения примера 126В (400 мг, 2,32 ммоль, 54% выход) в виде бесцветного масла: LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173,2$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,04 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

136С. 2-Изобутил-5-(метилсульфонил)-2Н-тетразол



Смесь соединения 136А (150 мг, 0,87 ммоль), Bu_4NBr (14 мг, 0,04 ммоль), 10% водн. HOAc (5 мл) и CHCl_3 (5 мл) перемешивали, раствор становился гомогенным, после чего добавляли KMnO_4 (275 мг, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при к. т.; фазы разделяли и органический слой промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного

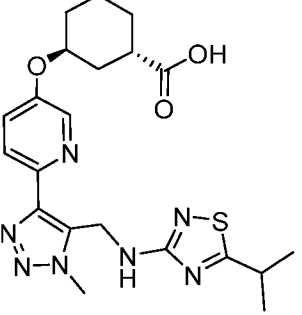
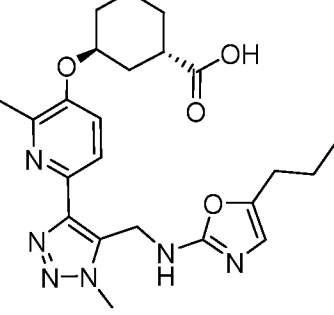
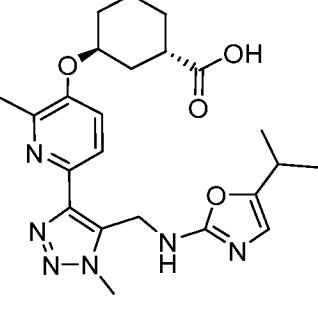
указанного соединения (170 мг, 96% выход) в виде темно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,58 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,54 - 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,9$ Гц, 7H).

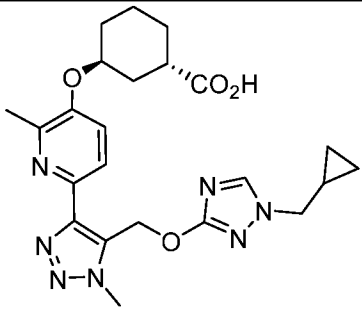
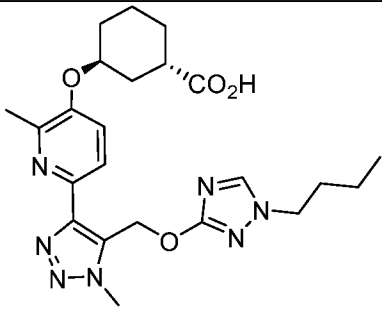
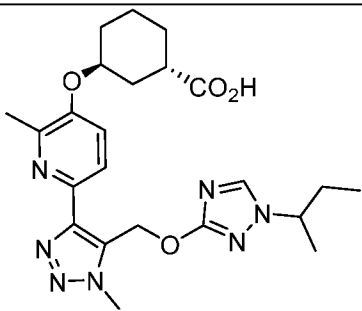
Пример 136

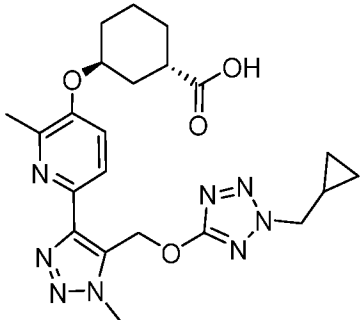
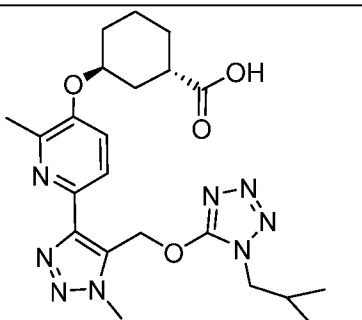
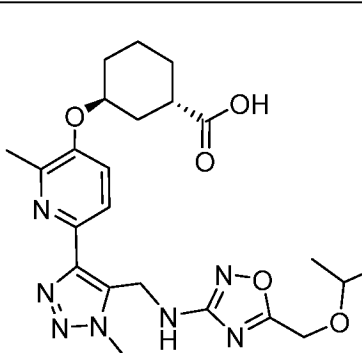
Раствор промежуточного соединения 12 (15 мг, 0,04 ммоль), соединения 136C (11 мг, 0,05 ммоль) и NaOH (9 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (1 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H_2O (5 мл) и смесь доводили при помощи 1 н водн. HCl до значения pH ~5 и экстрагировали при помощи EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 21% B, 21-61% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (14 мг, 47% выход) получали в виде бесцветного масла. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,9$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,35 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 9H), 0,86 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 20 нМ.

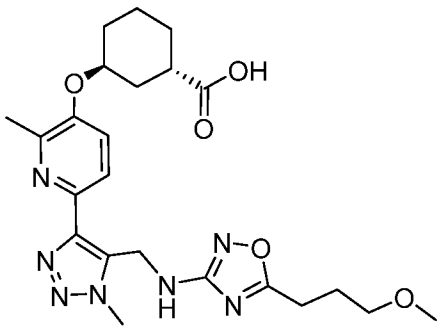
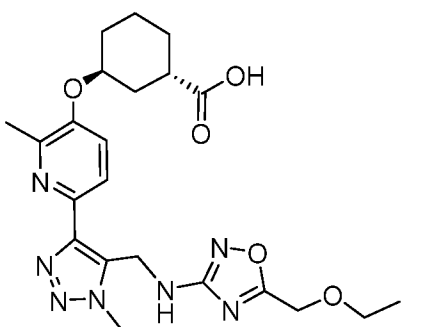
Соединения примеров в следующей таблице синтезировали процедурами, описанными для получения соединений примеров, как отмечено.

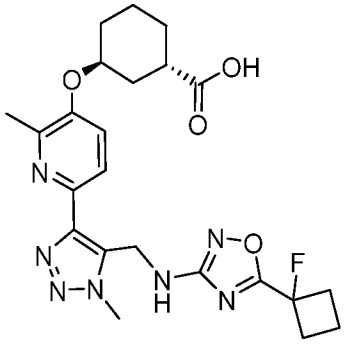
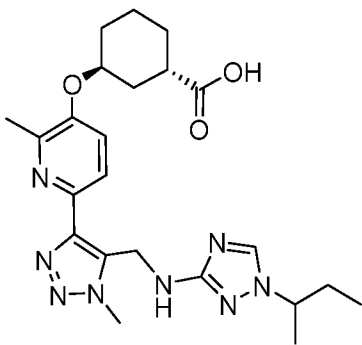
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
---------	----------------------	--------------------------------------	--------

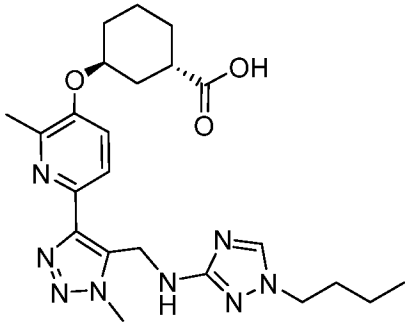
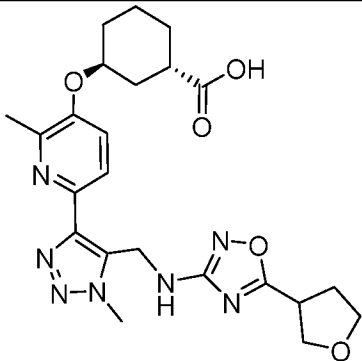
137	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-изопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 458,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,59 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 4,89 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,01 - 1,47 (m, 8H), 1,24 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 320 нМ.	Пример 2
138	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-пропилоксазол-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,80 - 4,63 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 5H), 1,99 - 1,28 (m, 10H), 0,74 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 36 нМ.	Пример 1
139	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-изопропилоксазол-2-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,40 (m, 8H), 1,03 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 38 нМ.	Пример 1

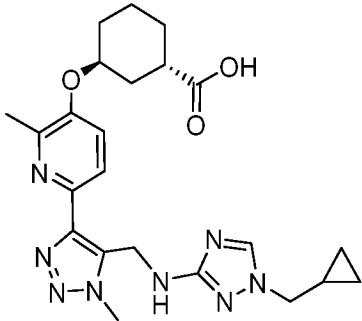
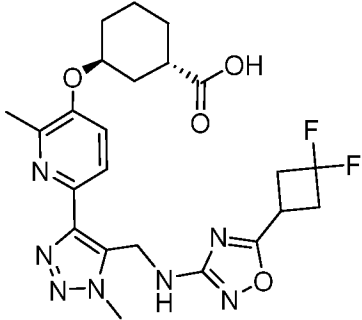
140	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-(циклопропил-метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,04 - 1,38 (m, 8H), 1,20 - 1,09 (m, 1H), 0,52 - 0,45 (m, 2H), 0,32 - 0,25 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 57 нМ.	Пример 135
141	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-бутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 1H), 7,48 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,90 (br s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,99 (br t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,33 (br s, 3H), 2,06 - 1,42 (m, 8H), 1,30 - 1,13 (m, 4H), 0,86 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 71 нМ.	Пример 135
142	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-(втор-бутил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереомеров при CH₃))	LCMS, $[M+H]^+ = 470,5$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 10H), 1,27 (br d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,63 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 509 нМ.	Пример 135

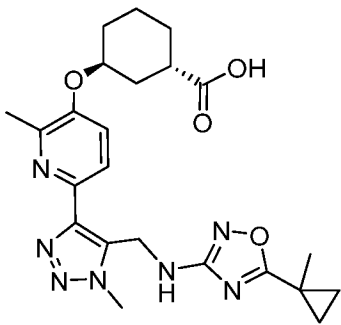
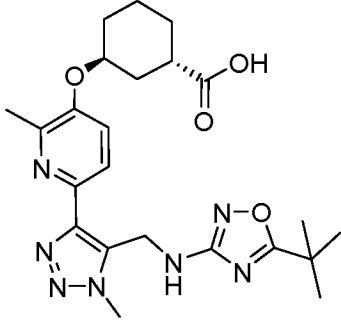
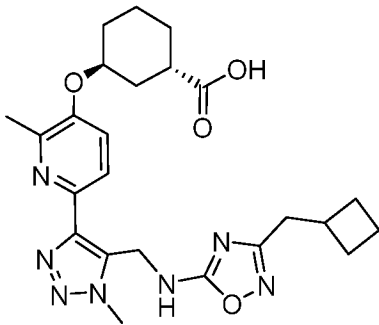
143	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(циклопропилметил)-2H-тетразол-5-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,39 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 24 нМ.	Пример 136
144	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-изобутил-1H-тетразол-5-ил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 471,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,81 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 - 1,38 (m, 9H), 0,66 (dd, $J=6,7, 2,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 94 нМ.	Пример 136
145	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(изопропоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-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	LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,69 (квин., $J=6,1$ Гц, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,44 (m, 4H), 1,11 (d, $J=6,1$ Гц, 6H). Обнаружено 29 из 31 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 31 нМ.	Пример 42

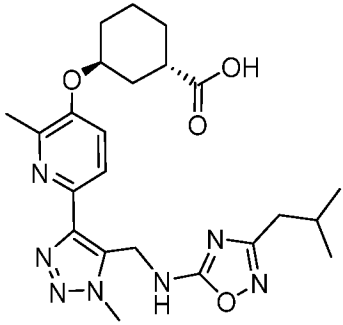
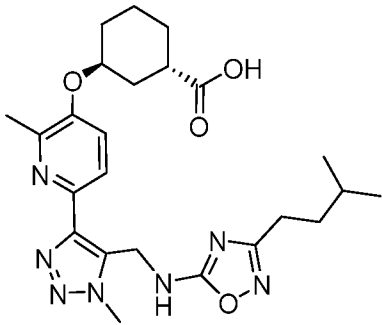
146	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(3-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 486,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,25 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,75 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 5H), 1,71 - 1,44 (m, 4H). Обнаружено 28 из 31 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 103 нМ.	Пример 42
147	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(этоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 472,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,54 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H). Обнаружено 27 из 29 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 45 нМ.	Пример 42

148	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-фтор-циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,83 - 4,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,44 (m, 10H); Обнаружено 27 из 28 протонов; $hLPA_1$ $IC_{50} = 19$ нМ.	Пример 42
149	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-(втор-бутил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси) циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 469,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,87 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,45 (m, 6H), 1,30 (br d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,64 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H); Обнаружено 30 из 32 протонов; $hLPA_1$ $IC_{50} = 221$ нМ.	Пример 42

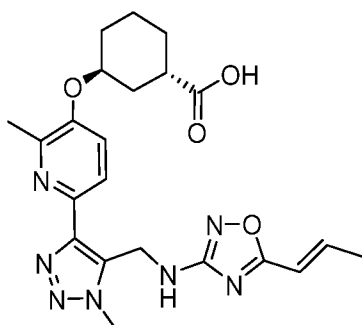
150	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-бутил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 469,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,85 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 2H), 0,83 (br t, J=7,2 Гц, 3H). Обнаружено 30 из 32 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 68,2 нМ.	Пример 42
151	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 484,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,80 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,46 (m, 4H). Обнаружено 27 из 29 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 114 нМ.	Пример 42

152	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 467,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,80 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 1H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 2H). Обнаружено 25 из 30 протонов; $hLPA_1$ IC₅₀ = 179 нМ.	Пример 42
153	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 504,5$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H). Обнаружено 25 из 27 протонов; $hLPA_1$ IC₅₀ = 46,1 нМ.	Пример 42

154	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(1-метил-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 468$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 1,01 - 0,92 (m, 2H). Обнаружено 27 из 29 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 441 нМ.	Пример 42
155	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-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	LCMS, $[M+H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,27 (s, 9H). Обнаружено 29 из 31 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 85 нМ.	Пример 42
156	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-(циклобутилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M-H]^- = 480,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,47 (m, 1H), 7,84 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,99 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 5H), 1,71 - 1,44 (m, 6H). Обнаружено 28 из 31 протона; hLPA₁ IC₅₀ = 29 нМ.	Пример 43

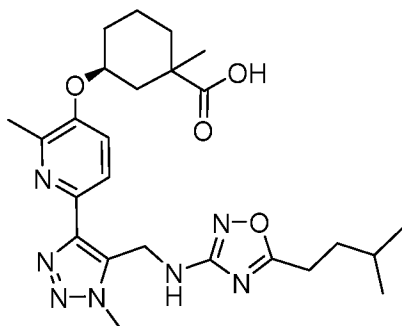
157	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-изобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 0,90 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Обнаружено 30 из 31 протона; $hLPA_1$ $IC_{50} = 53$ нМ.	Пример 43
158	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-изопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 484,3$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 4H), 0,92 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Обнаружено 31 из 33 протонов; $hLPA_1$ $IC_{50} = 21$ нМ.	Пример 43

Пример 159. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-((E)-проп-1-ен-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль



К раствору соединения примера 162 (43 мг, 0,089 ммоль; полученному от 5-(2-фторпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-аминa согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 42) в THF (2 мл)/воде (1 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (0,23 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч; значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~4. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN-90% H₂O-0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN-10% H₂O-0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного соединения (5,5 мг, 8,8%). LCMS, [M+H]⁺ = 454,3. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,32 (dd, J=15,8, 1,8 Гц, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 6H), 1,86 - 1,65 (m, 4H).

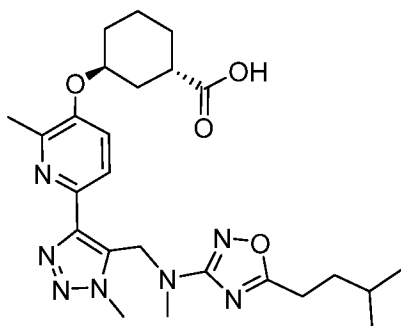
Пример 160. (3S)-3-(((6-(5-(((5-Изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль (диастереомерная смесь)



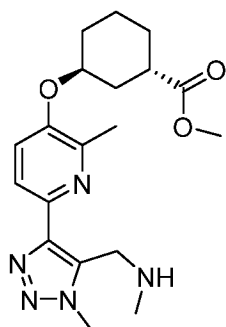
При 0°C к раствору соединения примера 69 (32 мг, 0,044 ммоль) в THF (2 мл) добавляли йодметан (5,5 мкл, 0,088 ммоль) и NaHMDS (1М в THF, 0,13 мл, 0,132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили нас. водн. NH₄Cl и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (2 мл)/воде (1 мл) и добавляли 2 М водн. LiOH (0,098 мл, 0,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, после чего добавляли MeOH (1 мл) и 2 М водн. LiOH (98 мкл, 0,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч, затем охлаждали до к. т. Значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до значения 4; смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт

очищали методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN-90% H₂O- 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H₂O-0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного соединения (9 мг, 32%). LCMS, [M+H]⁺ = 498,3. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,13 - 8,05 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 3H), 4,25 (s, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 5H), 1,35 - 1,24 (m, 5H), 0,94 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Пример 161. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-Изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль



161A. 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



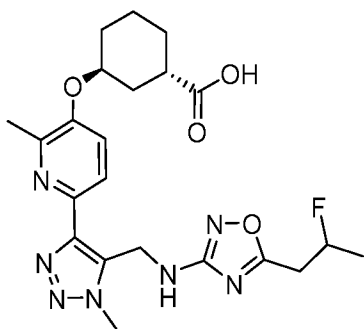
К раствору промежуточного соединения 8 (325 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (3,6 мл) добавляли MeNH₂.HCl (92 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при к. т., после чего добавляли NaBH₃CN (85 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc и 1,0 М водн. K₂HPO₄. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Вязкий желтый масляный продукт хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного соединения (180 мг, 53%) в виде прозрачного бесцветного масла. LCMS, [M+H]⁺ = 374,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 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).

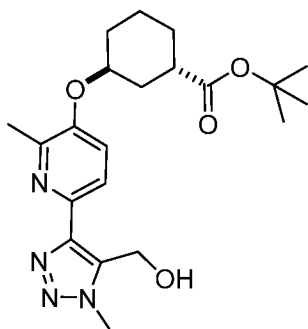
Пример 161

Раствор соединения примера 161A (20 мг, 0,054 ммоль), 3-хлор-5-изопентил-1,2,4-оксадиазола (18,70 мг, 0,107 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,028 мл, 0,161 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали при 100°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. Добавляли дополнительное количество 3-хлор-5-изопентил-1,2,4-оксадиазола (18,7 мг, 0,107 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C еще 2 ч в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (2 мл)/воде (1 мл) и добавляли 2 М водн. LiOH (0,135 мл, 0,270 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. Значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~4; смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H_2O - 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H_2O - 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (7,5 мг, 18%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,4$. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,04 - 7,97 (m, 2H), 5,05 - 4,96 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,57 (m, 7H), 0,96 (d, $J=6,3$ Гц, 6H).

Пример 162. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-Фторпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)

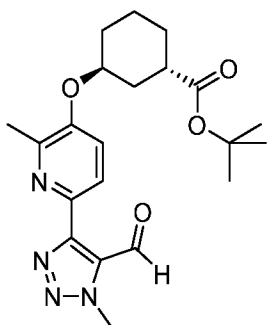


162A. *трет*-Бутил(1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



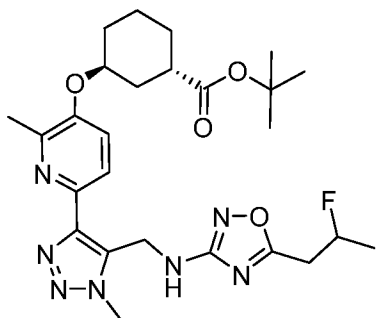
Смесь промежуточного соединения 12 (250 мг, 0,72 ммоль) и *трет*-бутил(Z)-N,N'-диизопропилкарбамимидата (434 мг, 2,17 ммоль) в *трет*-BuOH/THF (5 мл каждого) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (24 г SiO₂; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (210 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 403,1.

162B. *трет*-Бутил(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 соединения 162A (0,21 г, 0,522 ммоль) в DCM (2,6 мл) добавляли NaHCO₃ (219 мг, 2,61 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (0,266 г, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем фильтровали через Celite®; фильтрационный кек промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали нас. водн. NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (180 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 401,1.

162C. *трет*-Бутил(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-фторпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат (диастереомерная смесь)



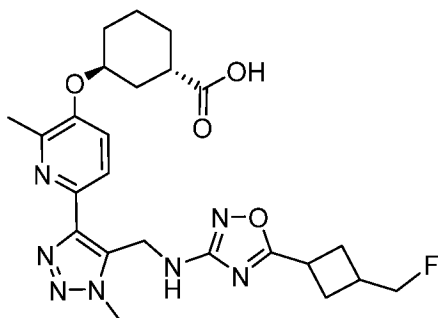
Закупоренную пробирку, содержащую раствор соединения 162B (30 мг, 0,075 ммоль), 5-(2-фтор-пропил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (11 мг, 0,075 ммоль, полученного из 5-аллил-1,2,4-оксадиазол-3-амин согласно процедуре, описанной для синтеза 5-(3-фтор-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин) и HOAc (21 мкл, 0,38 ммоль) в MeOH (1,5 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т.; добавляли NaBH₃CN (9,4 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем добавляли нас. водн. NaHCO₃. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 162

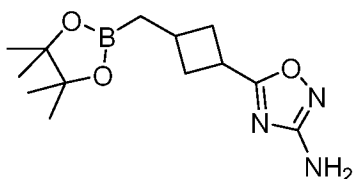
Раствор соединения 162C в DCM (1 мл) и TFA (0,40 мл, 5,2 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-55% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C) с получением указанного соединения (2 мг, 4%). LCMS, [M+H]⁺ = 474,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,14 - 4,95 (m, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 3H).

Пример 163. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Фторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомер A)

Пример 164. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Фторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомер B)

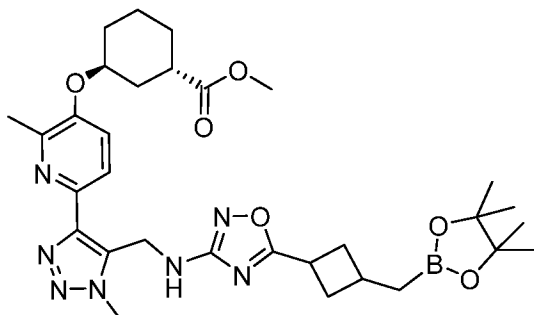


163A. 5-(3-(((4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин



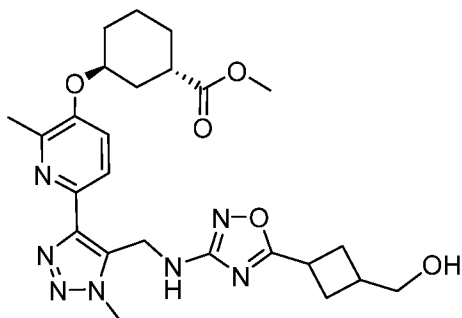
Колбу, содержащую хлор(1,5-циклооктадиен)иридий(I) димер (15 мг, 0,022 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (18 мг, 0,044 ммоль) промывали Ag. Добавляли DCM (5 мл), пинаколборан (1,0 мл, 7,34 ммоль) и 5-(3-метиленициклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (222 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 суток, затем гасили водой; смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. до прекращения выделения газа. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (80 мг, 20%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 280,0.

163B. Метил(1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(3-(((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат (диастереомерная смесь)



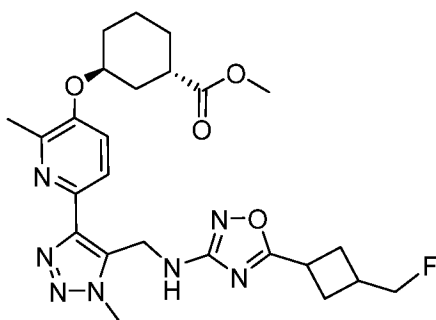
Соединение 163B (40 мг, 51%) получали из 163A согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 42. LCMS, [M+H]⁺ = 622,3.

163C. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат (диастереомерная смесь)



При 0°C к раствору соединения 163B (40 мг, 0,064 ммоль) в THF (1 мл) добавляли раствор пербортетрагидрата натрия (39,6 мг, 0,257 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем гасили водой. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2 ×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (29 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 512,5. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

163D. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(фторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)



При 0°C к раствору соединения 163C (29 мг, 0,057 ммоль), DMAP (0,69 мг, 5,67 мкмоль) и TEA (17 мкл, 0,125 ммоль) в DCM (0,57 мл) добавляли паратолуолсульфонилхлорид (13 мг, 0,068 ммоль). Реакционный раствор оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в Bu₄NF (1,0 M в THF, 0,57 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 суток, затем разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H₂O- 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H₂O- 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного соединения (18 мг, 43%) в виде бесцветного твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 514,2$.

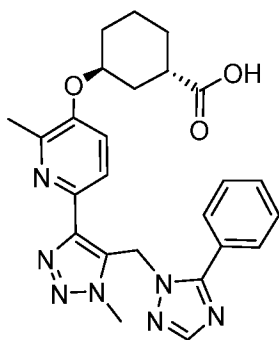
Примеры 163 и 164

Соединения примеров 163 и 164 получали из промежуточного соединения 163D согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 41. Диастереомерную смесь (12 мг) разделяли методом препаративной хроматографии: колонка: chiral AD 25 × 3 см ID, 5 мкм; скорость потока: 85,0 мл/мин; подвижная фаза: 65/35 CO₂/MeOH с 0,1% DEA; длина волны детектора: 256 нМ; объем вводимой пробы: 1000 мкл пробы с 12 мг образца в 12 мл с получением двух диастереомеров.

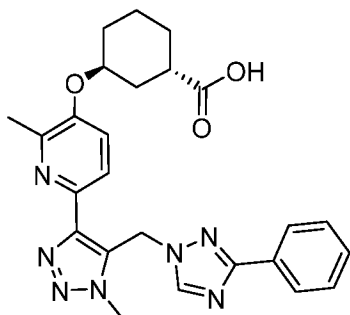
Пример 163. Первый элюирующий изомер (диастереомер А): (3,1 мг, 18%). LCMS, $[M+H]^+ = 500,3$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,15 (br t, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 3H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,66 - 3,46 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 5H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 4H).

Пример 164. Второй элюирующий изомер (диастереомер В): (2,3 мг, 13%). LCMS, $[M+H]^+ = 500,2$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,18 (br t, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 3H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 - 2,22 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,49 (m, 4H).

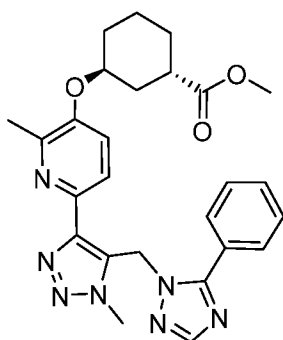
Пример 207. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-((5-фенил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль



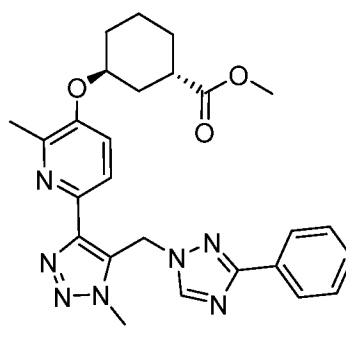
Пример 208. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-((3-фенил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль



207A и 208A



207A



208A

К раствору 3-фенил-1H-1,2,4-триазола (27 мг, 0,18 ммоль) в THF (1,40 мл) добавляли 1,0 M NaHMDS в THF (142 мкл; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, после чего добавляли промежуточное соединение 5 (60 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч (становилась суспензией), затем гасили нас. водн. NH_4Cl . Смесь разделяли между EtOAc и водой; водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Прозрачный бесцветный остаток очищали методом хроматографии с обращенной фазой (Sunfire, 5 мк, C18 OBD 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 30% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 5 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA и В=90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA). Первым элюирующим региоизомером было соединение 207A, 2 TFA (11,4 мг, 11%, прозрачный бесцветный остаток). Вторым элюирующим региоизомером было соединение 208A, 2 TFA (43 мг, 43%, прозрачный бесцветный остаток).

Пример 207

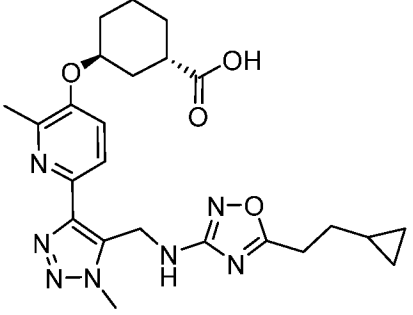
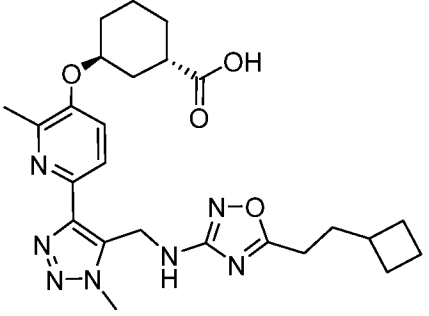
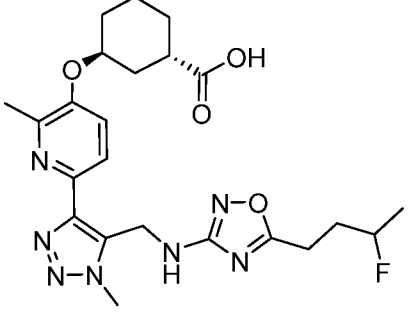
Раствор соединения 207A (11,4 мг, 0,016 ммоль) в THF (0,10 мл) и 1,0 М водн. LiOH (80 мкл, 0,080 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/воде и подкисляли TFA. Очисткой методом хроматографии с обращенной фазой (Sunfire, 5 мк, C18 OBD 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 10% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В=90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) получали указанное соединение (1,5 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 474,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 6,21 - 6,09 (m, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 - 1,61 (m, 8H). Обнаружено 26 из 27 протонов, отсутствовал протон карбоновой кислоты. hLPA₁ IC₅₀ = 213 нМ.

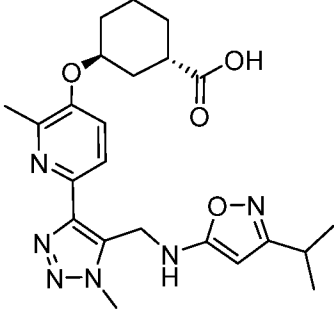
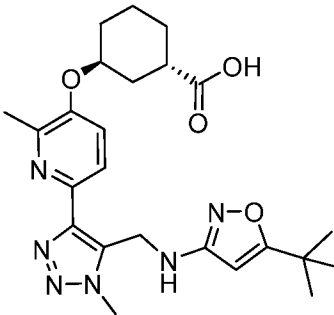
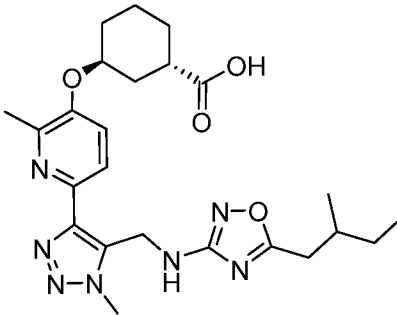
Пример 208

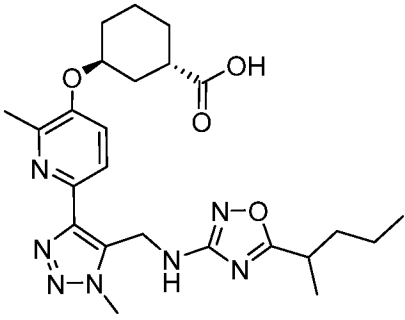
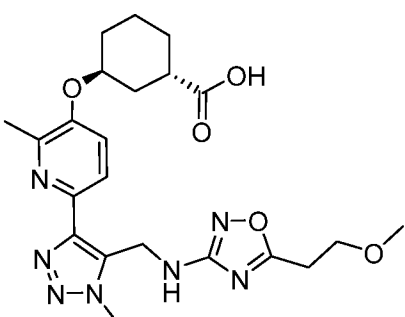
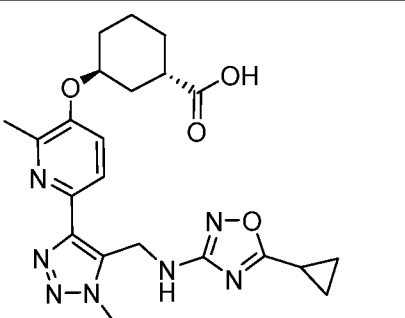
Раствор соединения 208A (43,4 мг, 0,061 ммоль) в THF (0,40 мл) и 1,0 М LiOH (0,20 мл, 0,20 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/воде и подкисляли TFA. Очисткой методом хроматографии с обращенной фазой (Sunfire, 5 мк, C18 OBD 30×100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока=40 мл/мин; непрерывный градиент от 10% В до 100%В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А=90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В=90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) получали указанное соединение (24,2 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 474,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 6,13 - 6,01 (m, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H). Обнаружено 26 из 27 протонов, отсутствовал протон карбоновой кислоты. hLPA₁ IC₅₀ = 370 нМ.

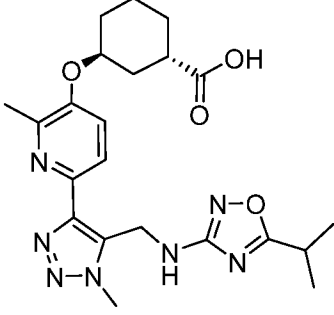
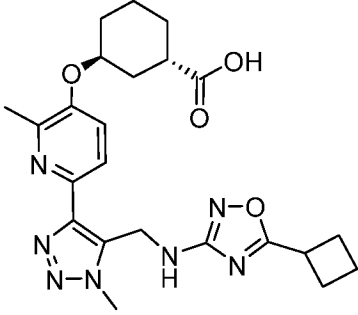
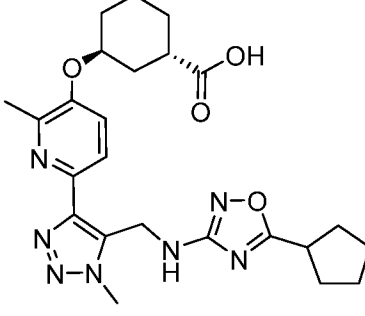
Соединения примеров в следующей таблице синтезировали согласно процедурам, описанным для получения примеров, как отмечено.

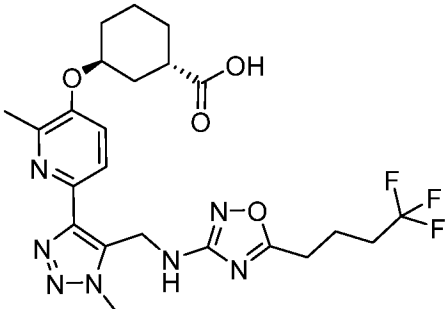
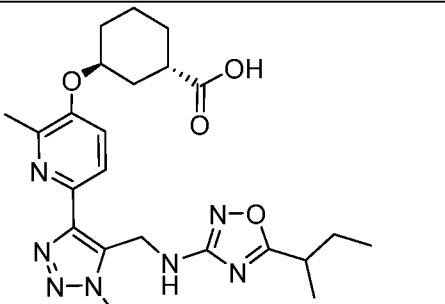
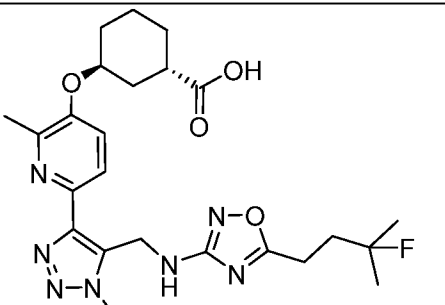
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
---------	----------------------	--------------------------------------	--------

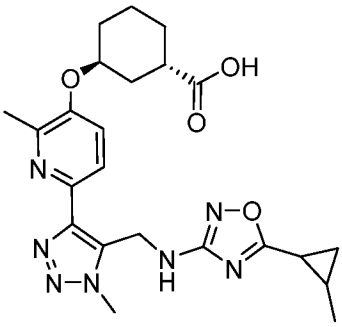
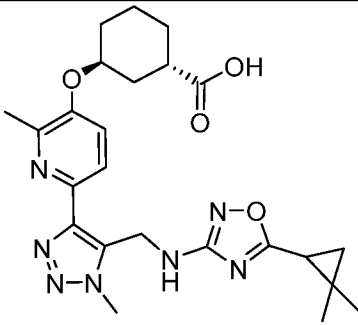
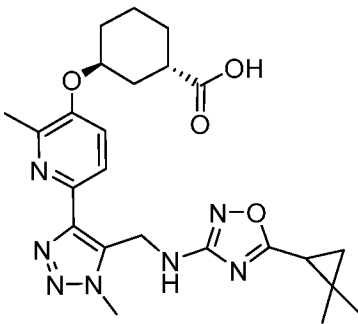
165	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(2-Циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,77 (br t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 0,73 - 0,63 (m, 1H), 0,39 - 0,31 (m, 2H), 0,04 - -0,04 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 6 нМ.	Пример 72
166	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(2-Циклобутилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 496,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 7H), 1,70 - 1,49 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 5 нМ.	Пример 72
167	 (1S,3S)-3-((6-[5-((5-(3-фтор-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M + H]^+ = 488,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 4H), 3,91 (br s, 3H), 2,78 (br t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,71 (m, 6H), 1,64 - 1,40 (m, 4H), 1,28 - 1,17 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 16 нМ.	Пример 71

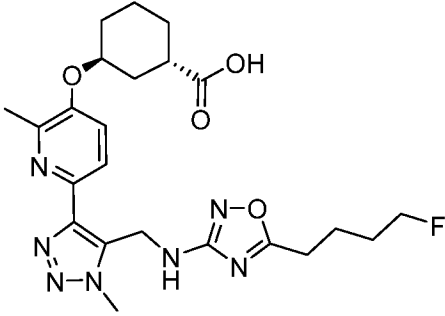
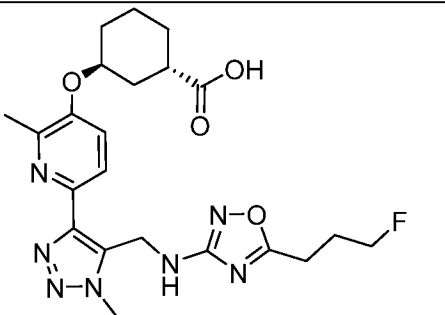
168	 (1S,3S)-3-({2-Метил-6-[1-метил-5-({[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]амино}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 455$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,02 (d, $J=6,9$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 нМ.	Пример 42
169	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[(5-трет-Бутил-1,2-оксазол-3-ил)амино]метил}-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}цикло-гексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 469,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,42 (br t, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 3H), 1,73 - 1,48 (m, 4H), 1,19 (s, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 нМ.	Пример 42
170	 (1S,3S)-3-({2-Метил-6-[1-метил-5-({[5-(2-метилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M + H]^+ = 484,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 18 нМ.	Пример 203

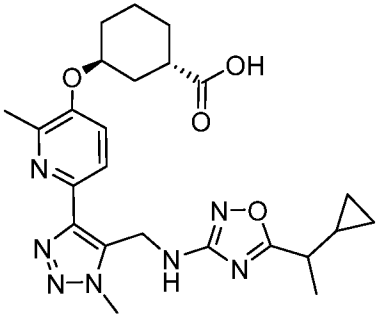
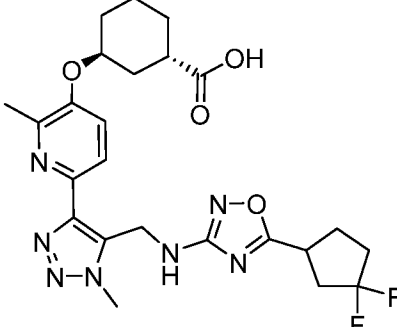
171	 (1S,3S)-3-({2-Метил-6-[1-метил-5-({[5-(пентан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M + H]^+ = 484,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 1,28 - 1,15 (m, 5H), 0,83 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 нМ.	Пример 203
172	 (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M + H]^+ = 472,3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,05 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,74 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 3H), 1,87 - 1,64 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 120 нМ.	Пример 203
173	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 453,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (br t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 1,16 - 1,09 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 266 нМ.	Пример 69

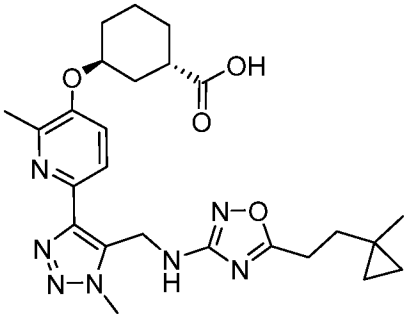
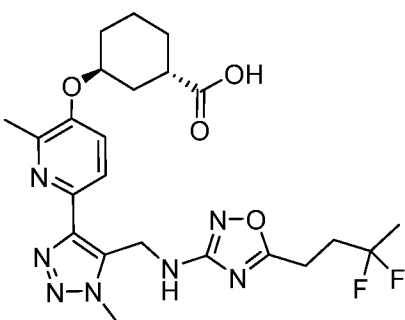
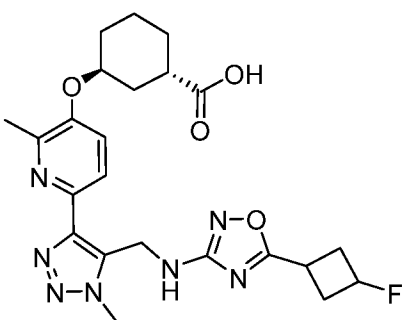
174	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 456,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,23 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 223 нМ.	Пример 69
175	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 468,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,45 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 20,0 нМ.	Пример 69
176	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Циклопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 482,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,44 (m, 10H); hLPA₁ IC₅₀ = 25,4 нМ.	Пример 69

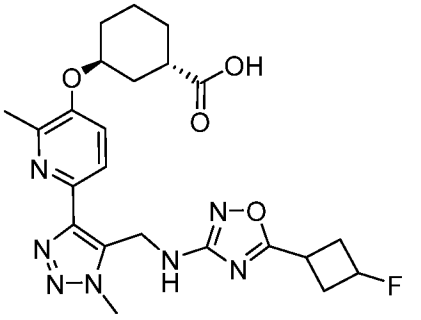
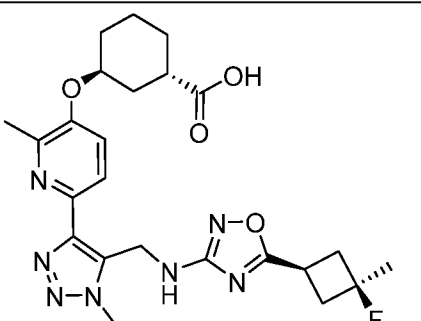
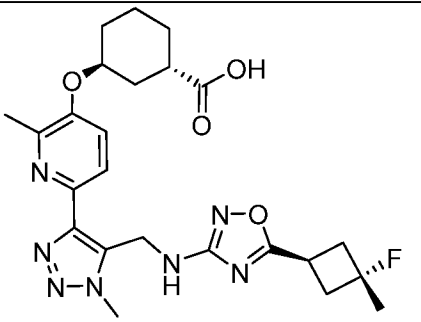
177	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(4,4,4-трифторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 524,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,13 - 8,00 (m, 2H), 5,05 - 4,96 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 5H), 1,87 - 1,67 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 9,1 нМ.	Пример 72
178	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(втор-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 470,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,78 (br s, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,47 (m, 6H), 1,21 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,87 - 0,79 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 27,4 нМ.	Пример 69
179	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фтор-3-метилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 502,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 6H), 1,86 - 1,66 (m, 4H), 1,37 (d, $J=21,2$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 43,5 нМ.	Пример 200

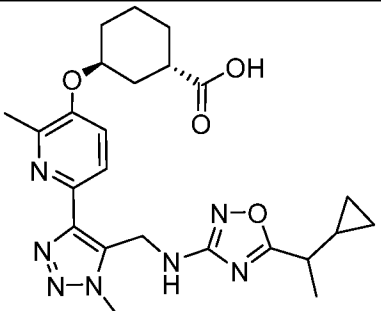
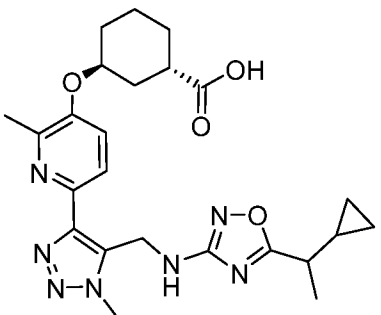
180	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 468,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,11 (br d, $J=5,8$ Гц, 4H), 1,02 - 0,94 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 42,1 нМ.	Пример 72
181	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-Диметилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (br dd, $J=8,1$, 4,4 Гц, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 24,1 нМ.	Пример 72
182	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-Диметилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 2^{ой} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 482,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,95 (br dd, $J=8,4$, 5,7 Гц, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 4H);	Пример 72

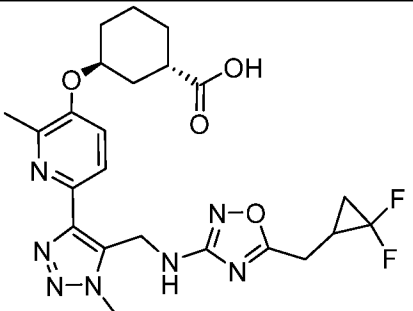
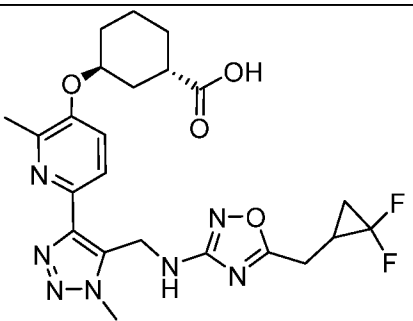
	кислота, 2 TFA соль, 2 ^{рой} элюирующий изомер	hLPA ₁ IC ₅₀ = 17 нМ.	
183	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(4-Фторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, [M+H]⁺ = 488,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (td, <i>J</i>=47,3, 5,7 Гц, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,66 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.	Пример 163
184	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фторпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, [M+H]⁺ = 474,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (td, <i>J</i>=47,1, 5,7 Гц, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,92 - 2,80 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,21 - 1,93 (m, 6H), 1,88 - 1,66 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 74 нМ.	Пример 163

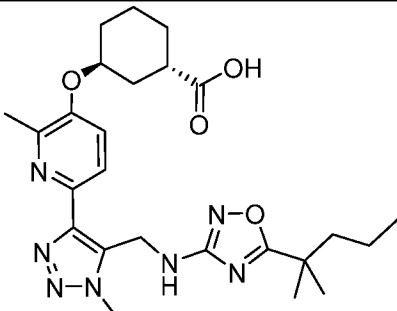
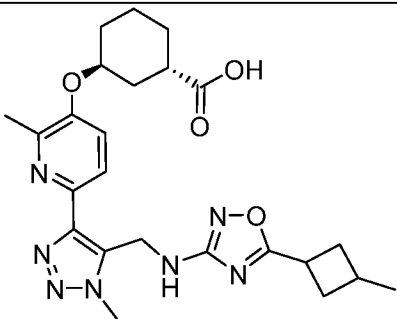
185	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-Циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,65 (br t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 1,28 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,95 (dt, $J=8,5$, 4,4 Гц, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 2H), 0,24 (ddt, $J=13,6$, 9,2, 4,4 Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 24 нМ.	Пример 203
186	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-Дифторциклопентил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 518,2$; 1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,84 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,55 (квин., $J=8,3$ Гц, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,42 (qd, $J=15,2$, 8,1 Гц, 1H), 2,33 - 1,93 (m, 8H), 1,86 - 1,64 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 79 нМ.	Пример 203

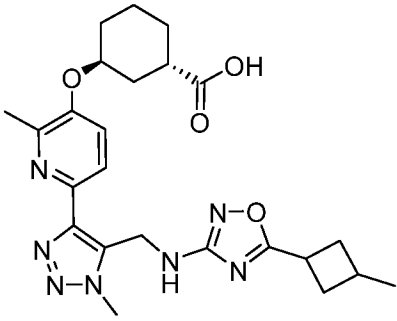
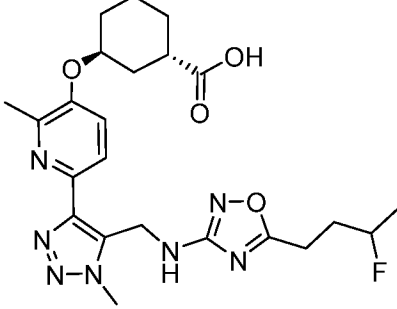
187	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(2-(1-метилциклопропил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 496,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,24 - 0,14 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 31 нМ.	Пример 203
188	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-Дифторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 506,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,76 (br s, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,87 (br t, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (tt, $J=16,1, 7,9$ Гц, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 42 нМ.	Пример 203
189	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,15 - 4,96 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,15 (квин., $J=8,5$ Гц, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 5H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 74 нМ.	Пример 203

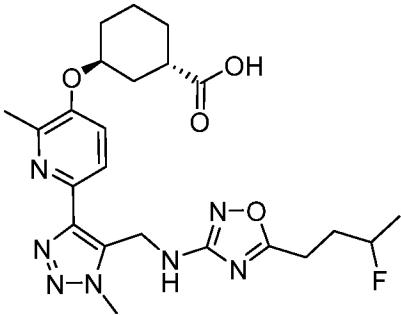
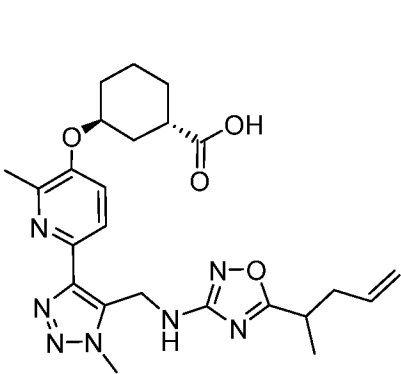
190	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA, 2^{ой} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 486,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,33 - 5,11 (m, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,02 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,70 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 55 нМ.	Пример 203
191	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((1S,3R)-3-Фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 500,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,30 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,93 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,39 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 112 нМ.	Пример 42
192	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((1R,3S)-3-Фтор-3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 500,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 5H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,36 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 52 нМ.	Пример 42

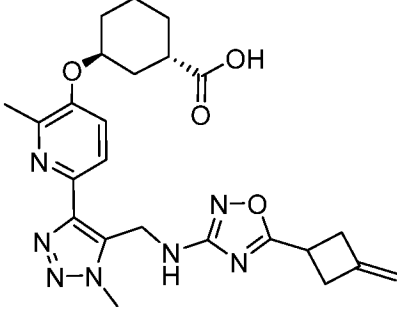
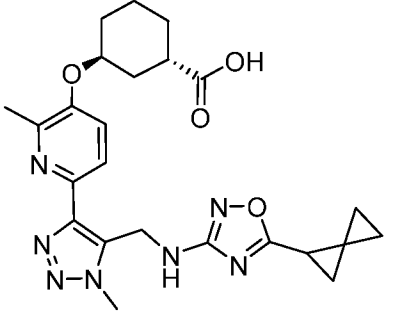
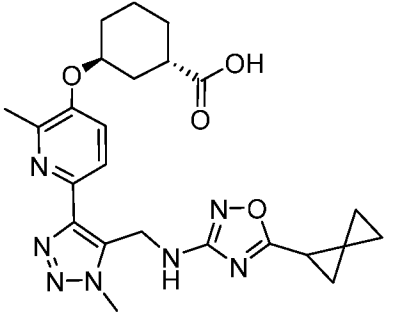
193	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер (хиральная препаративная хроматография: колонка: OX 25 × 2 см ID, 5 мкм; скорость потока: 50,0 мл/мин; подвижная фаза: 85/15 CO₂/MeOH; длина волны детектора: 278 нМ; объем вводимой пробы: 1 мл пробы с 60 мг образца в 20 мл MeOH)	LCMS, [M+H]⁺ = 482,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,27 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,52 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.	Пример 42
194	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-Циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 2^{ой} элюирующий изомер	LCMS, [M+H]⁺ = 482,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,25 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 1,27 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 1H), 0,53 - 0,40 (m, 2H), 0,28 - 0,18 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 нМ.	Пример 42

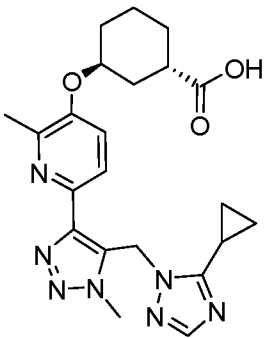
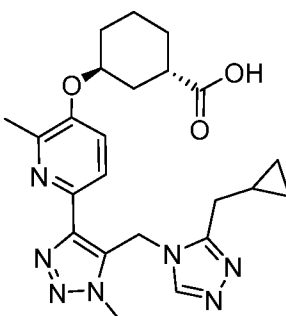
195	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер (хиральная препаративная хроматография: колонка: Chiral AD, 30 × 250 мм, 5 микрон; скорость потока: 100 мл/мин; подвижная фаза: 83% CO₂/17% iPrOH с 0,1% DEA; длина волны детектора: 220 нМ; объем вводимой пробы: 750 мкл 12,8 мг растворенного в 3 мл MeOH)	LCMS, [M+H]⁺ = 504,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,44 (m, 8H), 1,39 - 1,29 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 нМ.	Пример 162
196	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 2^{ой} элюирующий изомер	LCMS, [M+H]⁺ = 504,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,43 (m, 8H), 1,39 - 1,29 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.	Пример 162

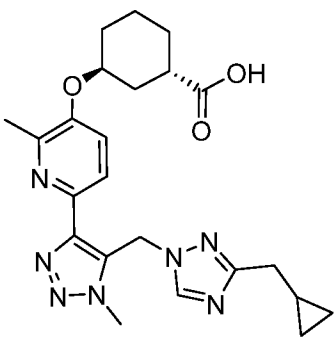
197	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(2-метилпентан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 498,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 0,79 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 42 нМ.	Пример 203
198	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 1^{ый} изомер для элюирования (хиральная препаративная хроматография: колонка: Chiral AD, 30 × 250 мм, 5 микрон; скорость потока: 100 мл/мин; подвижная фаза: 80% CO₂/ 20% IPA с 0,1%DEA; длина волны детектора: 220 нМ; объем вводимой пробы: 750 мкл 20,3 мг растворенного в 3 мл MeOH)	LCMS, $[M+H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 6H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 5H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,01 (br d, $J=6,1$ Гц, 3H), одного протона из циклобутана -CH- не было видно вследствие подавления сигнала воды; hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.	Пример 42

199	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(3-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2^{ой} изомер для элюирования	LCMS, $[M+H]^+ = 481,9$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,11 (br d, $J=6,7$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.	Пример 42
200	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер (хиральная препаративная хроматография: колонка: Chiral AD, 30 × 250 мм, 5 микрон; скорость потока: 100 мл/мин; подвижная фаза: 75% CO₂/ 25% IPA с 0,1%DEA; длина волны детектора: 220 нМ; объем вводимой пробы: 500 мкл 21,3 мг растворенного в 3 мл MeOH)	LCMS, $[M+H]^+ = 488,1$; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,73 (m, 6H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 1,32 - 1,22 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 31 нМ.	Пример 191

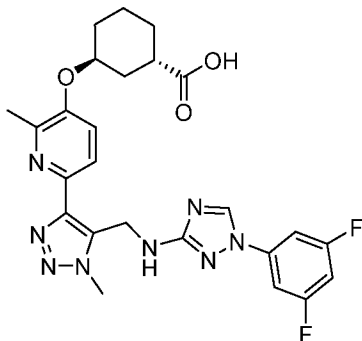
201	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Фторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 2^{рой} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 488,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,26 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,74 (m, 6H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,32 - 1,21 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.	Пример 191
202	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(пент-4-ен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль (диастереомерная смесь)	LCMS, $[M+H]^+ = 482,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,26 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,75 - 5,66 (m, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8,4 нМ.	Пример 203

203	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(3-метилетенциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 480,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,54 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 11,5 нМ.	Пример 42
204	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(спиро[2,2]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 1^{ый} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 480,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 6H), 1,02 - 0,88 (m, 3H), 0,79 - 0,73 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 18,1 нМ.	Пример 203
205	 (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((5-(spiro[2,2]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль, 2^{ой} элюирующий изомер	LCMS, $[M+H]^+ = 480,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,40 (m, 6H), 1,03 - 0,88 (m, 3H), 0,79 - 0,74 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 24,0 нМ.	Пример 203

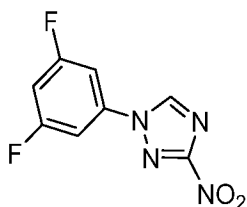
206	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 438,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 0,99 - 0,80 (m, 4H). Обнаружено 26 из 27 протонов; $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 1,090 \text{ нМ}$.	Примеры 207, 208
209	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-циклопропилметил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 452,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,99 - 5,94 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,49 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,05 - 0,94 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 2H), 0,17 - 0,10 (m, 2H); $\text{hLPA}_1 \text{ IC}_{50} = 2,080 \text{ нМ}$.	Примеры 207, 208

210	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(циклопропилметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 452,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,99 - 5,94 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,49 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,05 - 0,94 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 2H), 0,17 - 0,10 (m, 2H). Обнаружено 25 из 29 протонов; hLPA₁ IC₅₀ = 191 нМ.	Примеры 207, 208
-----	---	---	---------------------

Пример 211. (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



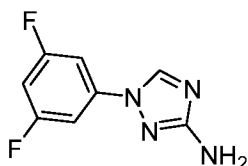
211А. 1-(3,5-дифторфенил)-3-нитро-1H-1,2,4-триазол



Смесь 3-нитро-1H-1,2,4-триазола (570 мг, 5,00 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (789 мг, 5,00 ммоль), Cu(OAc)₂ (1089 мг, 6,00 ммоль), пиридина (4,0 мл, 50,0 ммоль) и 4 Å молекулярных сит (1 г) в DCM (5 мл) перемешивали в атмосфере воздуха при к. т. в течение 4 суток, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали 1 н водн. HCl и водой; органический слой

концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 50% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением указанного соединения (300 мг, 1,33 ммоль, 26,5% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,01 (tt, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -104,41 (s, F).

211B. 1-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин

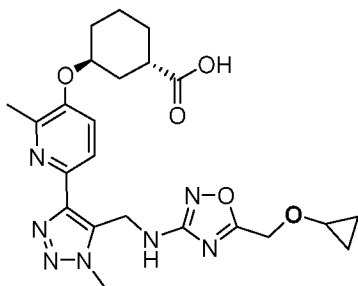


Смесь соединения примера 211A (300 мг, 1,33 ммоль) и 10% Pd-C (14 мг, 0,013 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при 50 фунт. на кв. дюйм в течение 18 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (250 мг, 1,27 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,42 (s, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 2H), 6,90 (tt, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 5,38 - 3,45 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CD₃CN) δ -109,53 (s, F); ESI-MS *m/z* 197,2 [M+1]⁺.

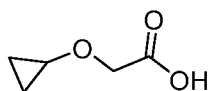
Пример 211

Смесь промежуточного соединения 2 (31 мг, 0,069 ммоль), соединения примера 211B (27 мг, 0,137 ммоль) и DIPEA (0,04 мл, 0,206 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 15 мин, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Смесь неочищенного продукта с 1 н водн. NaOH (0,3 мл) в THF (1 мл) и MeOH (0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 суток, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (27 мг, 0,036 ммоль, 51,7% выход) в виде масла. LCMS, [M + H]⁺ = 525,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J*=7,7, 2,2 Гц, 2H), 6,78 (tt, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -106,31 (s, F); hLPA₁ IC₅₀ = 45 нМ.

Пример 212. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(циклопропоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

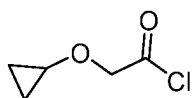


212A. 2-циклопропоксиуксусная кислота



При 0°C к раствору циклопропанола (1,10 мл, 17,3 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaN (1,44 г 60% дисперсии в масле, 36,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к. т., после чего добавляли BrCH₂CO₂H (2,0 г, 14,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч, после чего образовывалось белое твердое вещество. Осторожно добавляли воду (30 мл) и смесь перемешивали до получения прозрачного раствора. Раствор экстрагировали при помощи Et₂O (2×). Водный слой подкисляли конц. HCl (1,80 мл, 21,6 ммоль) до значения pH = 1 и экстрагировали при помощи Et₂O (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (1,30 г, 11,2 ммоль, 78% выход) в виде светло-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,17 (s, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H).

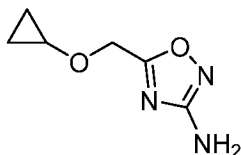
212B. 2-циклопропоксиацетилхлорид



К раствору соединения примера 212A (1,30 г, 11,2 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. добавляли DMF (43 мкл, 0,56 ммоль), а затем 2,0 М оксалилхлорид в DCM (5,6 мл, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч с получением указанного соединения в DCM, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

212C. N-циано-2-циклопропоксиацетамид

212D. 5-(циклопропоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин

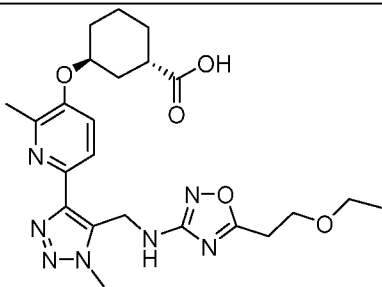


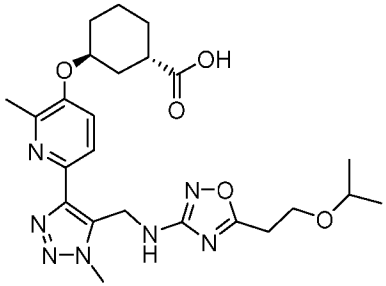
Пример 212

Раствор промежуточного соединения 8 (30 мг, 0,084 ммоль), соединения примера 212D (28 мг, 0,10 ммоль) и AcOH (17 мкл, 0,29 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., после чего добавляли NaBH₃CN (10,52 мг, 0,167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали

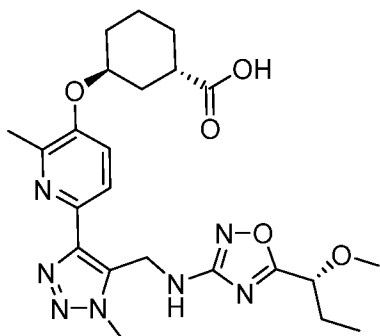
в вакууме. Остаток перемешивали с 1 н водн. NaOH (0,2 мл) в THF (1 мл) при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нМ; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) с получением указанного соединения (31 мг, 0,043 ммоль, 51,5% выход) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,52 (tt, J=6,0, 2,8 Гц, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,20 - 1,64 (m, 8H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,52 (m, 2H); LCMS, [M + H]⁺ = 483,3; hLPA₁ IC₅₀ = 34 нМ.

Следующие соединения примеров получали согласно процедурам, ранее описанным для синтеза соединения примера 212.

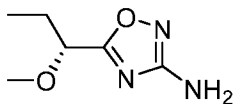
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
213	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(2-этоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 486,2; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,81 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,53 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,18 - 1,64 (m, 9H), 1,19 (t, J=6,9 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 98 нМ.

214	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(2-изопропоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 500,2$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,81 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,63 (dt, $J=12,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,02 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 5H), 1,70 (br s, 1H), 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 246 нМ.
-----	---	---

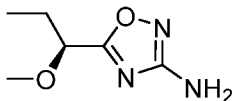
Пример 215. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-((R)-1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



215A. (R)-5-(1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин



215B. (S)-5-(1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин



Энантиомеры соединения примера 215A (213 мг, 1,36 ммоль, 42,6% выход, первый элюирующий пик) и соединения примера 215B (234 мг, 1,489 ммоль, 46,8% выход, 2^{рой} элюирующий пик) получали из ($\pm$)-5-(1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин (500 мг, 3,18 ммоль) методом хирального SFC разделения (прибор: PIC Solution SFC Prep-200; колонка: Chiralpak AD-H, 21 $\times$ 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10% MeOH/90% CO₂; условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детектора: 226 нМ; подробности

вводимой пробы: 0,4 мл ~25 мг/мл в MeOH). Абсолютная стереохимия этих 2 соединений была произвольно заданной.

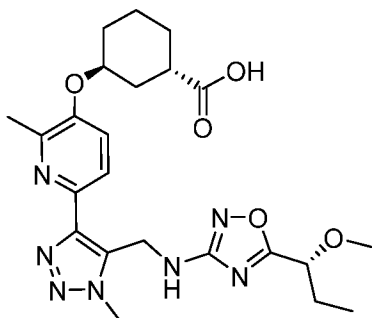
215A: $[\alpha]^{24}_{(589\text{ нм})}$: +92° (1%, MeOH); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,44 (br s, 2H), 4,30 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

215B: $[\alpha]^{24}_{(589\text{ нм})}$: -91° (1%, MeOH); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,44 (br s, 2H), 4,30 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 215

Раствор промежуточного соединения 8 (30 мг, 0,084 ммоль), соединения примера 215A (20 мг, 0,13 ммоль) и AcOH (14 мкл, 0,25 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. Добавляли NaBH_3CN (10,5 мг, 0,167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток добавляли к 1 н водн. NaOH (0,2 мл) в THF (1 мл); реакцию перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Sunfire C18 30 × 100 мм колонка; определение при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + выдерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ и В = 90:10:0,1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) с получением указанного соединения (30 мг, 0,042 ммоль, 49,7% выход) в виде прозрачного масла. Абсолютная стереохимия оксадиазольного хирального центра не была определена и являлась произвольно заданной. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 486,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,04 (br dd, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 1,99 - 1,74 (m, 7H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA_1 $\text{IC}_{50} = 154$ нМ.

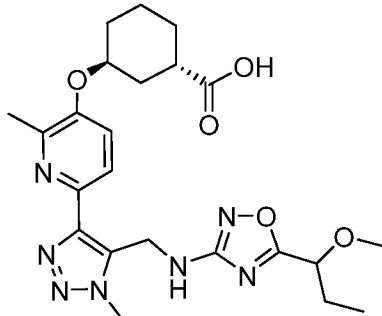
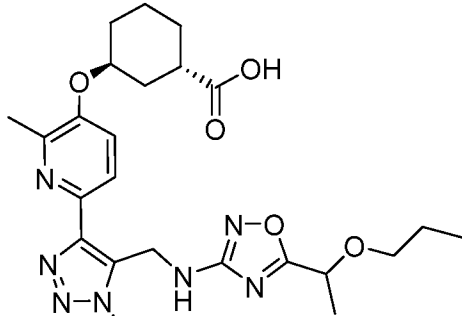
Пример 216. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((S)-1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

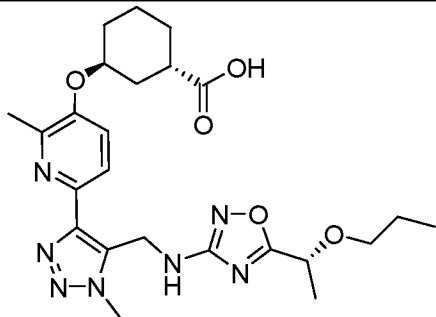
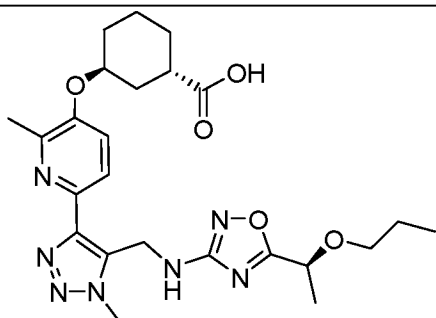


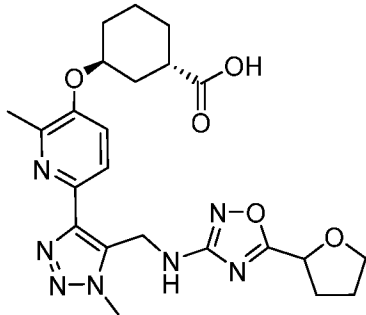
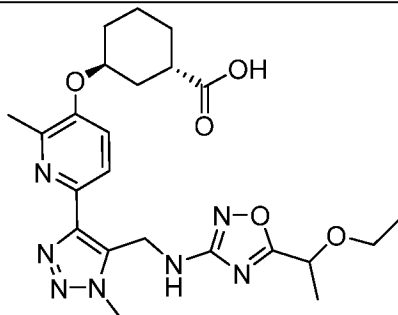
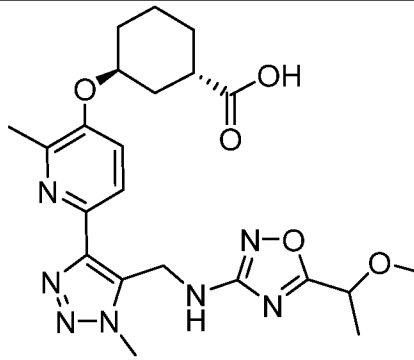
Соединение примера 216 синтезировали из соединения примера 215B согласно процедурам, описанным для получения соединения примера 215 из соединения примера

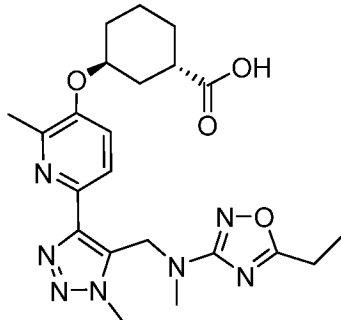
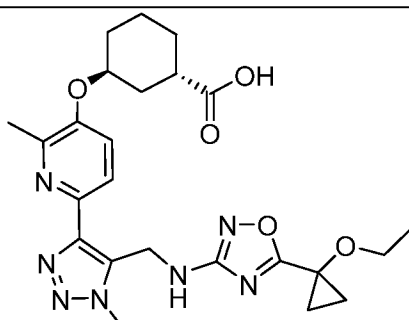
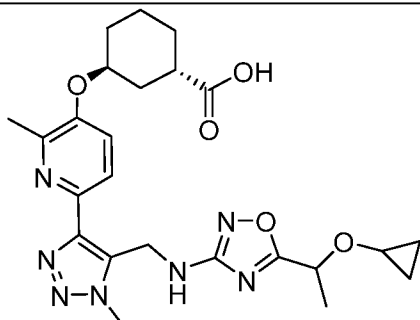
215A. LCMS, $[M + H]^+ = 486,3$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,04 (br dd, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 1,99 - 1,74 (m, 7H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 121 нМ.

Следующие соединения примеров получали согласно процедурам, ранее описанным для синтеза соединения примера 215.

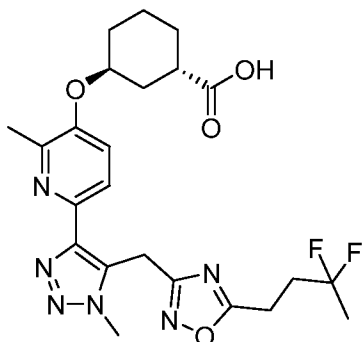
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
217	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-метоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 486,5$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 4H), 3,37 (d, $J=0,7$ Гц, 3H), 2,87 (br s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,74 (m, 8H), 1,67 (br s, 1H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 нМ.
218	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(1-пропоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 500,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,74 (m, 6H), 1,72 - 1,48 (m, 6H), 0,89 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 нМ.

219	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-((R)-1-пропоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, диастереомер № 1; стереохимия α-метоксиоксадиазольного стереоцентра является произвольно заданной	LCMS, $[M + H]^+ = 500,3$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (sxt, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 нМ.
220	 5-((S)-1-пропоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, диастереомер № 2; стереохимия α-метоксиоксадиазольного стереоцентра является произвольно заданной	LCMS, $[M + H]^+ = 500,3$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (sxt, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 160 нМ.

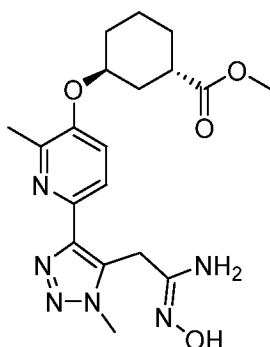
221	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 484,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=8,0$, 5,2 Гц, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 2,86 (br d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 1,60 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 144 нМ.
222	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-этоксипропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 486,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H), 1,52 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,20 (td, $J=7,0$, 0,7 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 92 нМ.
223	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(1-метоксиэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 472,5$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,48 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,18 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 5H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 466 нМ.

224	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 456,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,01 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 4H), 1,22 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), (Один CH_3-не наблюдался вследствие подавления сигналов воды); hLPA₁ IC₅₀ = 2715 нМ.
225	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-этоксциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 498,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,64 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,61 (m, 6H), 1,49 - 1,35 (m, 4H), 1,18 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 1316 нМ.
226	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-циклопропоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь 2 диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 498,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,41 (br d, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,22 - 1,75 (m, 8H), 1,68 (br s, 1H), 1,52 (br d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,65 - 0,46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 123 нМ.

Пример 227. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3,3-дифторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

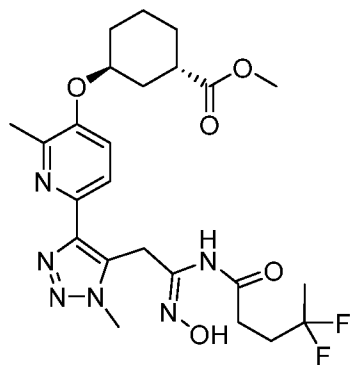


227A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((Z)-2-амино-2-(гидроксиимино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



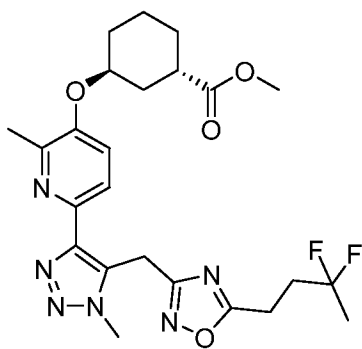
Раствор метил(1S,3S)-3-((6-(5-(цианометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (синтезированного из промежуточного соединения 5 заменой NaCN аналогично синтезу промежуточного соединения 3A из промежуточного соединения 2; 102 мг, 0,28 ммоль), NH₂OH·HCl (24 мг, 0,35 ммоль) и NaHCO₃ (29,0 мг, 0,35 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали до 75°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, 90% чистоты, 97% выход) LCMS(+) MS = 403,1, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,62-9,11 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (dt, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,87-2,20 (m, 4H), 1,60-1,85 (m, 4H)

227B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((Z)-2-(4,4-дифторпентанамидо)-2-(гидроксиимино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К смеси соединения 227A (18 мг, 0,045 ммоль), 4,4-дифторпентановой кислоты (6,2 мг, 0,045 ммоль) и DIEA (8 мкл, 0,045 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли HATU (17,0 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 15% MeOH в DCM в течение 20 мин) с получением указанного соединения (20 мг, 0,038 ммоль, 86% выход) LCMS(+) MS = 523,0, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,12-8,45 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,92-5,39 (m, 1H), 4,57-4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06-2,29 (m, 5H), 1,81-1,97 (m, 3H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 3H).

227C. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3,3-дифторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

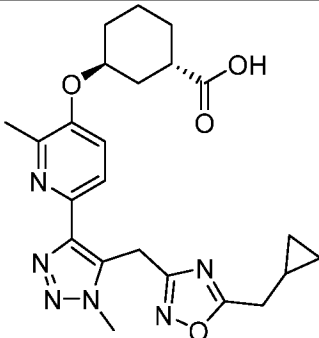


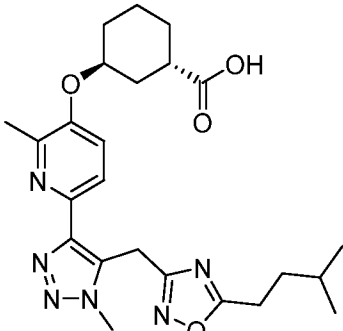
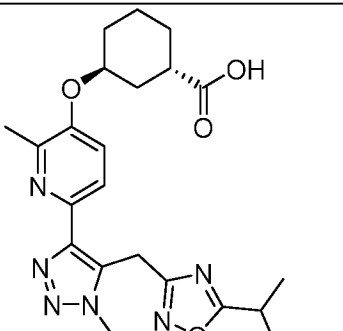
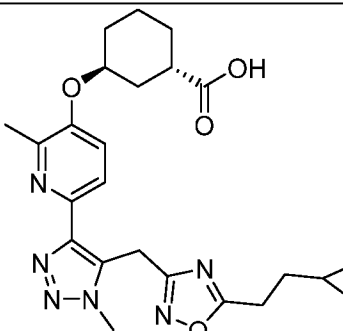
К смеси соединения 227B (20 мг, 0,038 ммоль) в толуоле (1,5 мл) и HOAc (50 мкл) нагревали при 105°C в течение 6 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (14 мг, 0,028 ммоль, 72,5% выход) в виде бесцветного масла. MS(+) MS = 505,0; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,98 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,87-2,04 (m, 4H), 1,65 (d, 5H), 1,29 (br s, 2H).

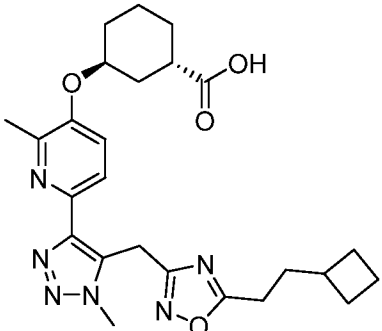
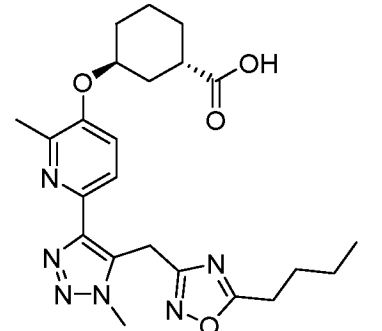
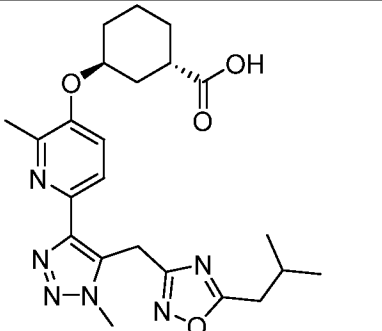
Пример 227

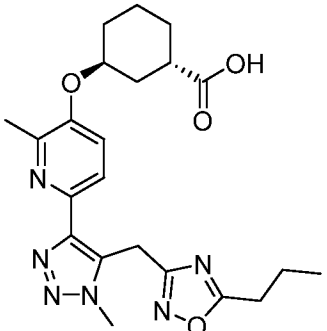
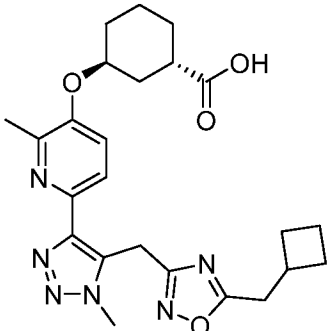
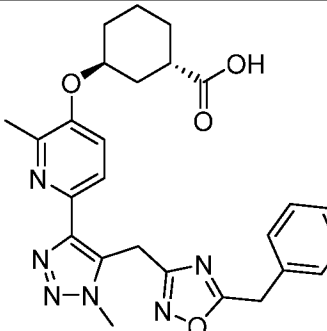
К раствору соединения 227C (14 мг, 0,028 ммоль) в THF добавляли 2 М водн. LiOH (0,069 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (1 мл) и значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~3 и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде TFA соли. (5,2 мг, 0,086 ммоль, 31% выход) LCMS(+) MS = 491,0; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,01 (d, 1H), 7,72 (br d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,05-3,13 (m, 2H), 2,93 (br d, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,29-2,47 (m, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 3H), 1,67 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 2 нМ

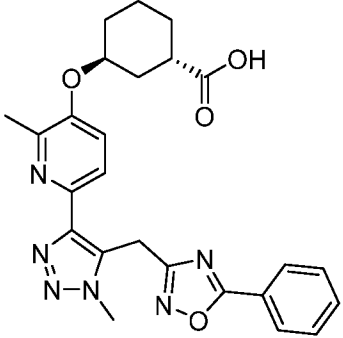
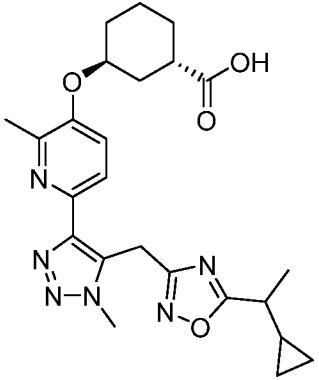
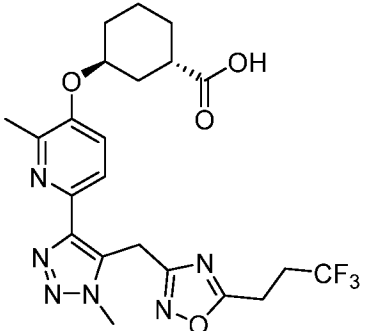
Соединения примеров, перечисленные в следующей таблице, получали с применением той же последовательности синтеза и тех же промежуточных соединений, как описано для синтеза соединения примера 227.

№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
228	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M + H]⁺ = 453,0; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,63-10,87 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,89 (br s, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 1H), 1,07-1,19 (m, 1H), 0,58-0,69 (m, 2H), 0,24-0,33 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 нМ.

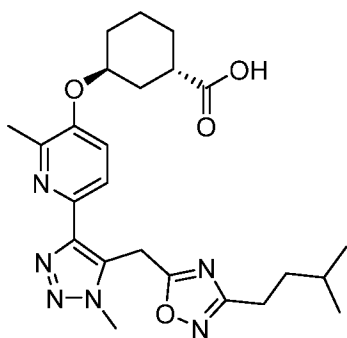
229	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 469,2$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,61-8,63 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,79-2,99 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,02-2,20 (m, 2H), 1,74-2,01 (m, 5H), 1,63-1,72 (m, 3H), 0,95 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 нМ.
230	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 9,30 (br s, 1H), 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,21 (spt, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,22 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 5H), 1,69 (br d, $J=6,2$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 95 нМ.
231	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,2,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,96-2,15 (m, 2H), 1,69-1,95 (m, 5H), 1,62 (m, 3H), 0,58-0,75 (m, 1H), 0,36-0,45 (m, 2H), -0,07-0,08 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 15 нМ.

232	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-циклобутилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 481,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 5H), 2,22-2,37 (m, 1H), 1,75-2,17 (m, 13H), 1,54-1,74 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 нМ.
233	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,2$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,07 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,01-2,21 (m, 2H), 1,64-2,00 (m, 8H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 нМ.
234	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,53 (br s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 5H), 2,04-2,30 (m, 3H), 1,75-2,02 (m, 5H), 1,69 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 52 нМ.

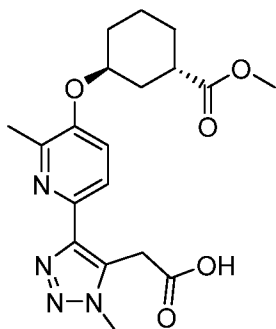
235	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-пропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,63 (br s, 1H), 8,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 2,82-2,97 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,03-2,28 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 7H), 1,70 (br s, 1H), 1,02 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 59 нМ.
236	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклобутилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,78 (br s, 1H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,97 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 4H), 2,01-2,29 (m, 4H), 1,57-1,98 (m, 10H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.
237	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бензил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 489,0$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,04-10,92 (m, 1H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,81-2,94 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 5H), 1,70 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 8 нМ.

238	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 475,0$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,92-7,99 (m, 3H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,80 (br d, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 3H), 1,49-1,62 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 161 нМ.
239	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(1-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота; смесь диастереомеров	LCMS, $[M + H]^+ = 467,2$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ: 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,51 (br s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,74 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,47-1,64 (m, 3H), 1,18-1,42 (m, 4H), 1,08 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,62-0,81 (m, 1H), 0,14-0,36 (m, 2H), -0,09-0,06 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.
240	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-(3,3,3-трифторпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 495,0$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ: 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,73-1,91 (m, 3H), 1,41-1,70 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 61 нМ.

Пример 241. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-изопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

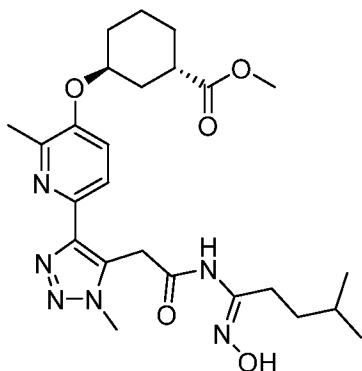


241A. 2-(4-(5-(((1S,3S)-3-(метоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)уксусная кислота



К к. т. смеси соединения примера 73В (80 мг, 0,22 ммоль), 2 М 2-метил-2-бутена в THF (859 мкл, 1,72 ммоль) и NaH_2PO_4 (129 мг, 1,07 ммоль) в трет-БуОН (2 мл)/воде (0,5 мл) добавляли NaClO_2 (48,6 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем выливали в солевой раствор и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (72 мг, 0,19 ммоль, 86% выход). LCMS(+) MS = 389,1.

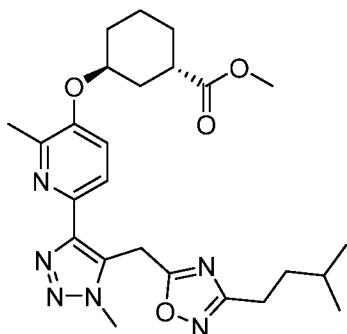
241B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((E)-N'-гидрокси-4-метилпентанимидамидо)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К смеси соединения 241A (15 мг, 0,039 ммоль), (Z)-N'-гидрокси-4-метилпентанимида (5 мг, 0,039 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (14 мкл, 0,077 ммоль) в MeCN (2 мл)

добавляли НАТУ (14,7 мг, 0,039 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением указанного соединения (12 мг, 0,024 ммоль, 62,1% выход). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501,1$.

241C. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((3-изопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



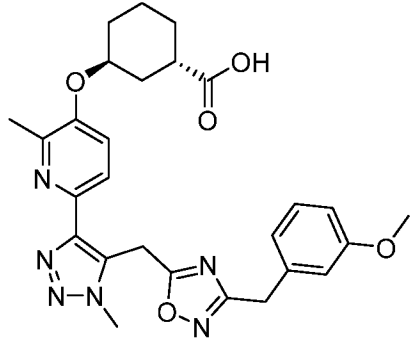
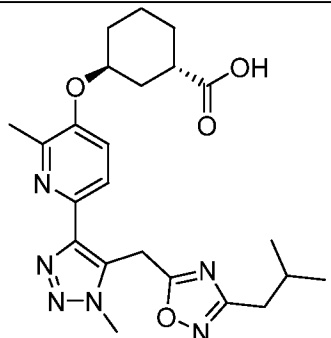
Смесь соединения примера 241B (12 мг, 0,024 ммоль) в толуоле (1 мл)/HOAc (0,05 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения (6 мг, 0,012 ммоль, 52% выход), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,00 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,99 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 4,67-4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,78-2,90 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,85-2,07 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,60 (br d, $J=4,6$ Гц, 4H), 1,53-1,58 (m, 1H), 0,93 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

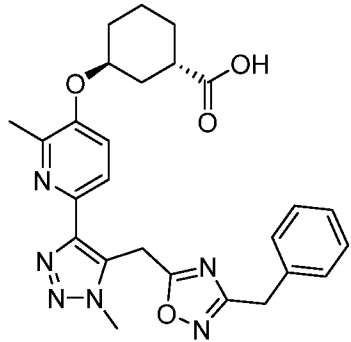
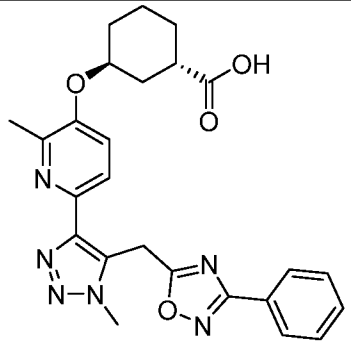
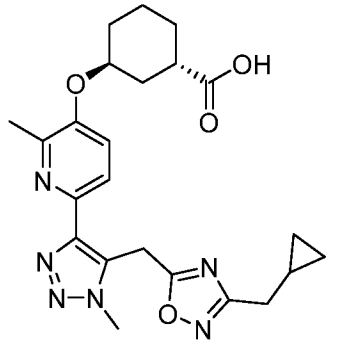
Пример 241

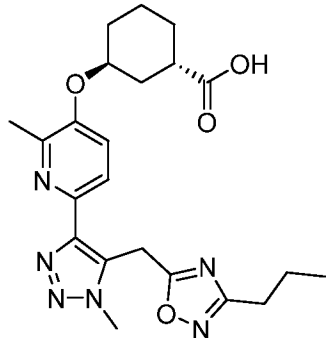
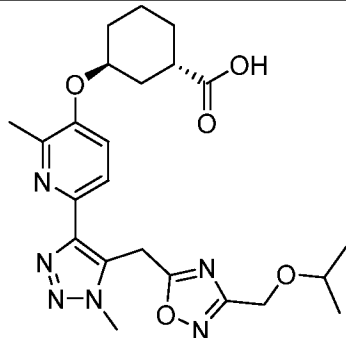
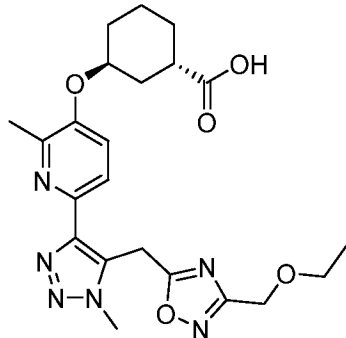
К раствору соединения 241C (6 мг, 0,012 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (31 мкл, 0,062 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H_2O (1 мл) и значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~3 и экстрагировали при помощи EtOAc (2 $\times$ 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19 $\times$ 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 $\times$ 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме

центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде TFA соли (3,5 мг, 0,006 ммоль, 47,4% выход). LCMS, $[M + H]^+ = 469,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,96 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,92 (br d, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,71 (br d, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 3H), 1,69 (br d, $J=5,7$ Гц, 1H), 1,59 (dd, $J=7,4, 4,5$ Гц, 3H), 0,94 (d, $J=6,2$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.

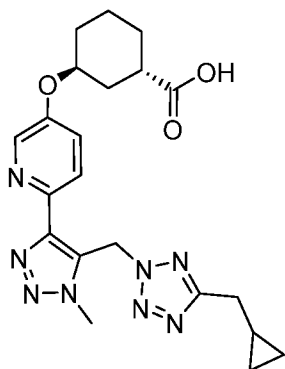
Соединения примеров, перечисленные в следующей таблице, получали с применением той же последовательности синтеза и тех же промежуточных соединений, как описано для синтеза соединения примера 241.

№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
242	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-(3-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 519,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,91 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 4,80 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 4,76 (br d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,88-2,16 (m, 4H), 1,64-1,83 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 2015 нМ.
243	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-изобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,80 (br d, $J=0,7$ Гц, 3H), 4,17 (s, 3H), 2,92 (br dd, $J=8,5, 4,1$ Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,89-2,20 (m, 5H), 1,64-1,86 (m, 4H), 0,95 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 58 нМ.

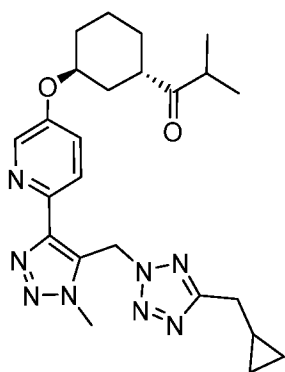
244	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 489,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,82 (br d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,27-7,27 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,87-2,15 (m, 4H), 1,61-1,85 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 40 нМ.
245	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 475,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,99-8,05 (m, 2H), 7,97 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 4,96 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,65-4,81 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,86-2,20 (m, 4H), 1,61-1,84 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 79 нМ.
246	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 453,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,73 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,59 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,40-1,63 (m, 4H), 0,75-0,92 (m, 1H), 0,27-0,40 (m, 2H), -0,06-0,07 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 40 нМ.

247	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,84-8,02 (m, 1H), 7,47-7,58 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 2H), 4,74-4,81 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,68 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,89-2,17 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 6H), 0,97 (t, $J=7,5$ Гц); hLPA₁ IC₅₀ = 82 нМ.
248	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(изопропоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси) циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 471,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,78 (spt, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,02-2,30 (m, 2H), 1,61-2,00 (m, 6H), 1,24 (d, $J=5,9$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 61 нМ.
249	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(этоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 471,1$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,02 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,67 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,61-2,20 (m, 8H), 1,27 (t, $J=6,9$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 76 нМ.

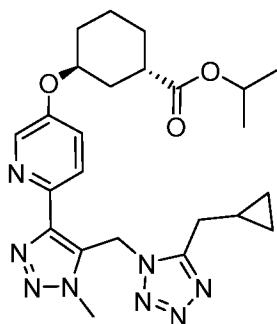
Пример 250. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



250A. Изопропил(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



250B. Изопропил(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



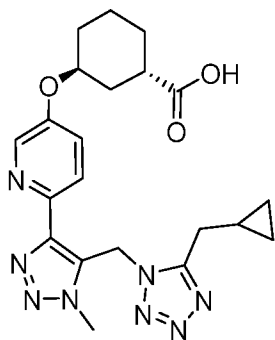
К раствору промежуточного соединения 1 (20 мг, 0,053 ммоль) и Et₃N (37 мкл, 0,267 ммоль) в DCM (534 мкл) добавляли 1:1 смесь 5-(циклопропилметил)-2H-тетразола и 5-(циклопропилметил)-1H-тетразола (33 мг, 0,27 ммоль) и Ph₃P (70 мг, 0,27 ммоль), а затем диизопропил(Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (54 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт хроматографировали (SiO₂; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением двух изомерных тетразольных продуктов. Первым изомером для элюирования было соединение примера 250А (9 мг, 0,019 ммоль, 35,1%); [M + H]⁺ = 481,2 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,74-4,88 (m, 1H), 4,48 (tt, J=5,3, 2,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,58 (dt,

$J=9,0$, $4,7$ Гц, 1H), $2,53$ (d, $J=7,0$ Гц, 2H), $1,72-1,87$ (m, 2H), $1,62-1,71$ (m, 2H), $1,33-1,57$ (m, 5H), $1,03$ (dd, $J=6,4$, $2,0$ Гц, 6H), $0,26-0,40$ (m, 2H), $-0,02-0,04$ (m, 2H). Вторым изомером для элюирования было соединение примера 250B (11 мг, 0,023 ммоль, 42,9%); $[M + H]^+ = 481,2$ 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : $8,06$ (d, $J=2,9$ Гц, 1H), $8,01$ (d, $J=8,8$ Гц, 1H), $7,19$ (dd, $J=8,8$, $2,9$ Гц, 1H), $6,08$ (s, 2H), $4,76-4,91$ (m, 1H), $4,52$ (br d, $J=3,1$ Гц, 1H), $4,06$ (s, 3H), $2,73$ (d, $J=7,0$ Гц, 2H), $2,57-2,67$ (m, 1H), $1,84$ (br dd, $J=7,6$, $2,5$ Гц, 2H), $1,69$ (td, $J=6,2$, $3,6$ Гц, 2H), $1,49-1,60$ (m, 3H), $1,40$ (ddd, $J=9,2$, $6,2$, $3,3$ Гц, 1H), $1,06$ (dd, $J=6,2$, $1,1$ Гц, 6H), $0,79-0,93$ (m, 1H), $0,31-0,42$ (m, 2H), $-0,04-0,04$ (m, 2H).

Пример 250

К раствору соединения примера 250A (9 мг, 0,019 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл каждого) добавляли 2 М водн. LiOH (0,047 мл, 0,094 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $50^\circ C$ в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H_2O (1 мл) и значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~ 3 и экстрагировали при помощи EtOAc (2×1 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN: H_2O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде TFA соли. (7 мг, 0,013 ммоль, 64,3% выход) LCMS, $[M + H]^+ = 439,0$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : $8,65$ (d, $J=2,8$ Гц, 1H), $8,27$ (d, $J=8,8$ Гц, 1H), $7,84$ (dd, $J=8,9$, $2,9$ Гц, 1H), $6,27$ (s, 2H), $4,80-4,97$ (m, 1H), $4,29$ (s, 3H), $2,92-3,06$ (m, 1H), $2,79$ (d, $J=7,2$ Гц, 2H), $2,15-2,25$ (m, 1H), $2,01-2,12$ (m, 1H), $1,75-1,97$ (m, 4H), $1,61-1,74$ (m, 1H), $1,01-1,21$ (m, 1H), $0,54-0,66$ (m, 2H), $0,20-0,31$ (m, 2H), NOE наблюдали между протонами при $\delta 6,27$ и $\delta 4,3$. $hLPA_1$ $IC_{50} = 44$ нМ.

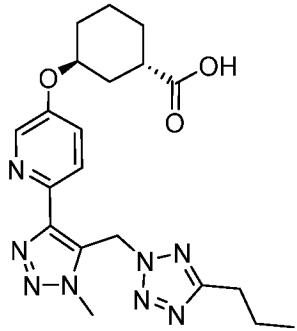
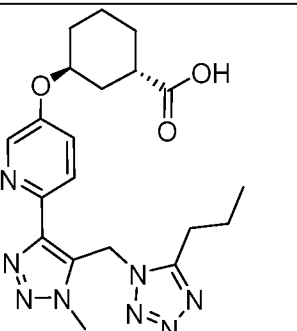
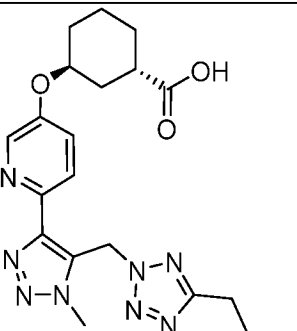
Пример 251. (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

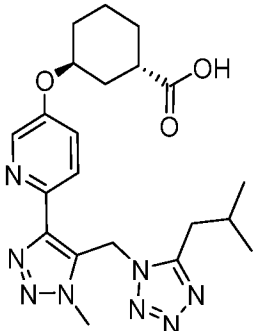
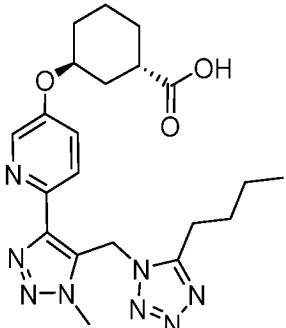
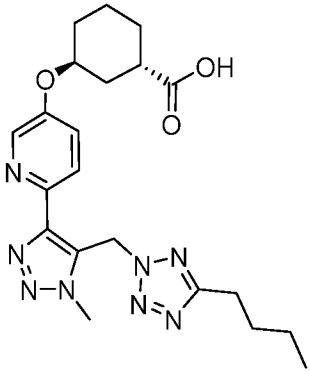


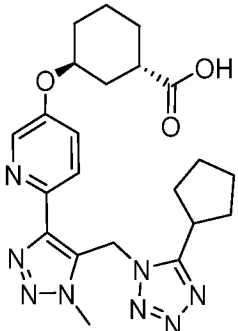
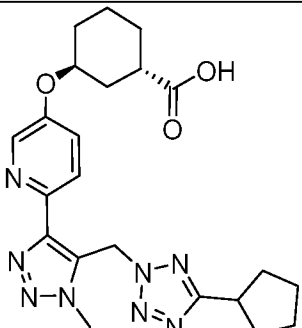
К раствору соединения примера 250В (12 мг, 0,023 ммоль) в THF/MeOH (0,5 мл каждого) добавляли 2 М водн. LiOH (0,062 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (1 мл) и значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~3 и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде TFA соли (11,4 мг, 0,021 ммоль, 90% выход). LCMS, [M + H]⁺ = 439,0; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 2,98 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,90-2,95 (m, 1H), 1,89-2,16 (m, 4H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,01-1,13 (m, 1H), 0,56-0,70 (m, 2H), 0,20-0,26 (m, 2H), NOE наблюдали между протонами при δ6,25, δ4,32, δ2,98. hLPA₁ IC₅₀ = 125 нМ.

Соединения примеров, перечисленные в следующей таблице, получали с применением той же последовательности синтеза и тех же промежуточных соединений, как описано для синтеза соединений примеров 250 или 251.

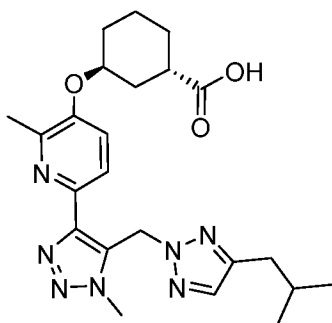
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
---------	----------------------	--------------------------------------	--------

252	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((5-пропил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 427,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,54 (br d, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,74 (br m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,45-1,69 (m, 6H), 0,85 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 531 нМ.	Пример 250
253	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((5-пропил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 427,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,03 (br d, 1H), 7,56 (br d, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,99 (br m, 2H), 2,60-2,76 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,60-1,88 (m, 7H), 1,46-1,58 (m, 2H), 0,91 (br m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 264 нМ.	Пример 251
254	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,25 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,53 (br d, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (br d, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,45-1,68 (m, 4H), 0,83 (br d, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 288 нМ.	Пример 250

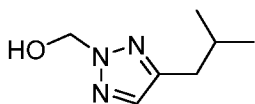
255	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,28 (br d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (br dd, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,91 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,06 (dt, $J=13,3, 6,8$ Гц, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 3H), 1,65 (br d, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,45-1,58 (m, 2H), 0,88 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 237 нМ.	Пример 251
256	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бутил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,03 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,99 (br t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57-2,67 (m, 1H), 1,88 (br s, 2H), 1,45-1,81 (m, 8H), 1,25-1,33 (m, 2H), 0,86 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 111 нМ.	Пример 251
257	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-бутил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 441,1$; 1H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,59 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8, 2,6$ Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,08 (br t, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,78-1,99 (m, 5H), 1,59-1,76 (m, 3H), 1,37 (dq, $J=14,9, 7,4$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 12,5 нМ.	Пример 250

258	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопентил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 453,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,23 (br s, 1H), 8,02 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,56 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,53 (br s, 1H), 2,59-2,73 (m, 1H), 1,99 (br s, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,75 (br s, 6H), 1,46-1,67 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 433 нМ.	Пример 251
259	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопентил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 453,1$; 1H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,26-3,44 (m, 1H), 2,89-3,06 (m, 1H), 2,04-2,35 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 2H), 1,73-1,87 (m, 7H), 1,60-1,72 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 31 нМ.	Пример 250

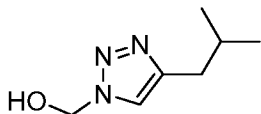
Пример 260. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Изобутил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



260A. (4-Изобутил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метанол

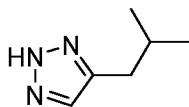


260B. (4-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метанол



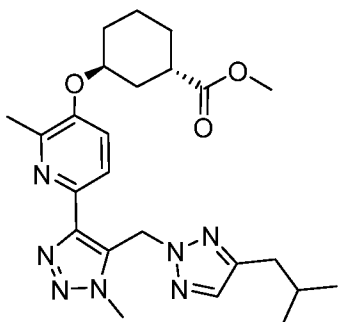
Смесь параформальдегида (9,88 г, 122 ммоль), ледяной HOAc (1,05 мл, 18,26 ммоль) и 1,4-диоксана (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 15 мин, после чего последовательно добавляли NaN₃ (1,19 г, 18,26 ммоль) и 4-метилпент-1-ин (1,43 мл, 12,17 ммоль). Через 10 мин при к. т. добавляли аскорбат натрия (4,82 г, 24,35 ммоль), а затем раствор CuSO₄·5H₂O (1,52 г, 6,09 ммоль) в H₂O (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к. т., затем разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали при помощи CHCl₃ (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через Celite® с удалением твердых частиц, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением смеси двух указанных соседей (1,26 г, 67% выход). Неочищенные продукты использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS, [M+H]⁺ = 156,2.

260C. 4-Изобутил-2H-1,2,3-триазол

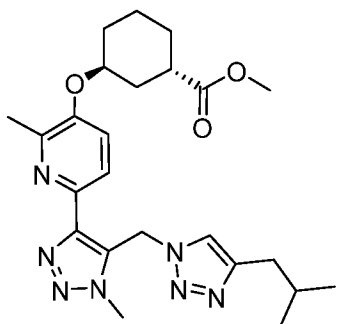


Смесь соединения 260A и соединения 260B (100 мг, 0,64 ммоль) и активированного MnO₂ (0,56 г, 6,44 ммоль) в CHCl₃ (2,5 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 20 ч, затем охлаждали до к. т. Смесь фильтровали через Celite®, который промывали CHCl₃:MeOH (1:1). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (75 мг, 93% выход) в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (s, 1H), 2,62 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,6 Гц, 6H)

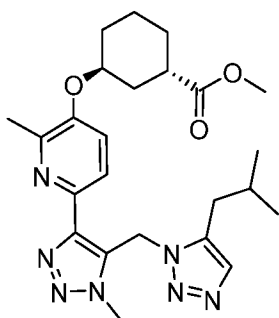
260D. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((4-изобутил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



260E. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((4-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



260F. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((5-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



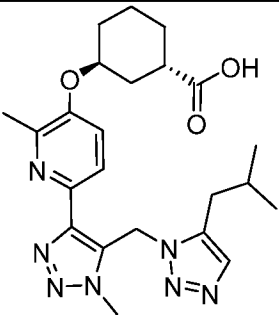
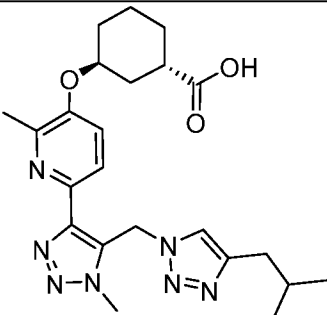
Раствор промежуточного соединения 5 (30 мг, 0,07 ммоль), соединения 260C (9,76 мг, 0,08 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,02 мл, 0,11 ммоль) в $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,4 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 70% EtOAc в гексанах в течение 15 мин, затем при 70% EtOAc /гексана в течение 10 мин) с получением соединения 260D (4,6 мг, 14% выход) в виде бесцветного масла и смеси соединения 260E и соединения 260F (8,2 мг, 25% выход) в виде бесцветного масла.

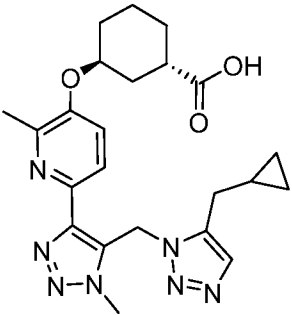
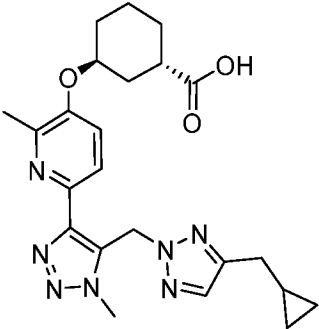
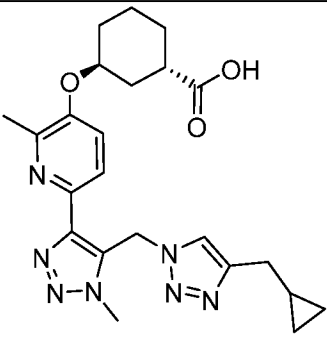
Пример 260

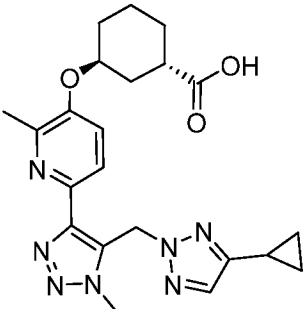
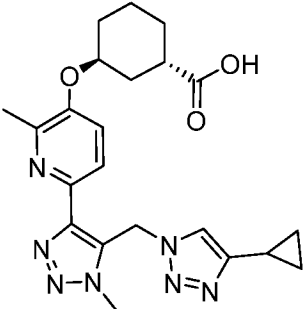
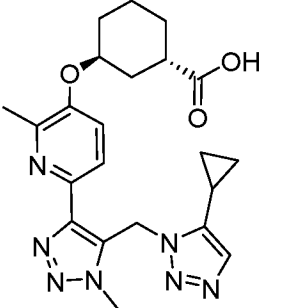
Смесь соединения примера 260D (4,6 мг, 9,84 мкмоль) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 мг, 0,05 ммоль) в THF (0,8 мл)/ H_2O (0,4 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, затем концентрировали в вакууме; значение pH довели при помощи 1 н водн. HCl до ~5 и экстрагировали при помощи EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ с 10 mM водн. NH_4OAc ; подвижная фаза B: 95:5 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ с 10 mM водн. NH_4OAc ; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 25% B, 25-65% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Собираение фракций было вызвано

сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. Указанное соединение (3,2 мг, 69% выход) получали в виде бесцветного масла. LCMS, $[M+H]^+ = 454,3$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,03 - 1,43 (m, 9H), 0,81 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 35 нМ.

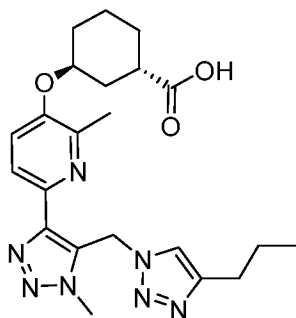
Следующие соединения примеров синтезировали согласно общим процедурам, описанным для получения соединения примера 260.

№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
261	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 453,9$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,53 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,13 - 1,64 (m, 9H), 0,84 (d, $J=6,6$ Гц, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 115 нМ.
262	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 454,4$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 5H), 2,19 - 1,65 (m, 9H), 0,90 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 86 нМ.

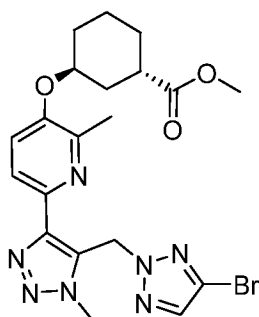
263	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 452,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 - 1,45 (m, 8H), 0,89 - 0,80 (m, 1H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,02 - -0,04 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 нМ.
264	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропилметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 452,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,53 - 2,41 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,92 - 1,30 (m, 8H), 0,87 - 0,76 (m, 1H), 0,31 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,01 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 нМ.
265	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 452,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,36 (m, 8H), 0,86 - 0,76 (m, 1H), 0,32 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,04 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 40 нМ.

266	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 437,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 6,25 (s, 2H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,47 (m, 9H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,70 - 0,63 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 90 нМ.
267	 (1S,3S)-3-((6-(5-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 438,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,10 - 1,46 (m, 9H), 0,91 - 0,82 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 2215 нМ.
268	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 438,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,46 (m, 9H), 0,82 - 0,76 (m, 2H), 0,65 - 0,58 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 301 нМ.

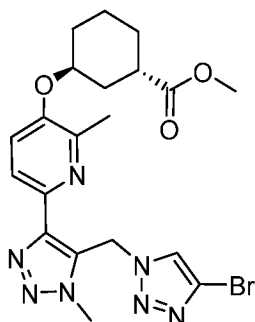
Пример 269. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



269A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((4-бром-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



269B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((4-бром-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

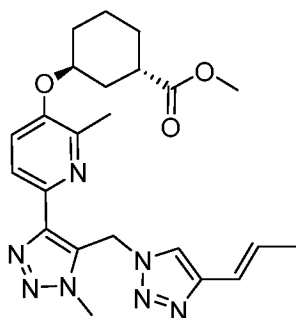


Раствор промежуточного соединения 5 (100 мг, 0,24 ммоль), 4-бром-2H-1,2,3-триазола (53 мг, 0,35 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (62 мкл, 0,35 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0 – 100% EtOAc в гексанах в течение 13 мин) с получением соединения 269A (ранее элюирующий изомер, 30 мг, 0,061 ммоль, 25,9% выход) и соединения 269B (позже элюирующий изомер, 70 мг, 0,143 ммоль, 60,4% выход) в виде бесцветных масел. Региохимию соединения 269B устанавливали при помощи анализа NOE ^1H ЯМР.

Соединение 269A, LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 490,0$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,71 (dq, $J = 5,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,85 (tt, $J = 10,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 – 1,57 (m, 8H).

Соединение 269B, LCMS, $[M + H]^+ = 490,0$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,76 (dq, $J = 5,9, 3,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (tt, $J = 10,4, 3,9$ Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21 – 1,60 (m, 8H).

269C. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



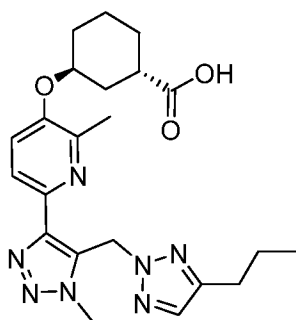
Смесь соединения 269B (24 мг, 0,049 ммоль), (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (33 мг, 0,20 ммоль), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ -аддукта (2 мг, 2,5 мкмоль) и K_3PO_4 (31 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали и повторно заполняли N_2 (3×). Реакционную смесь нагревали при $50^\circ C$ в течение 15 ч, затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли Et_2O (5 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0-100% $EtOAc$ в гексане в течение 12 мин) с получением указанного соединения (10 мг, 0,022 ммоль, 45% выход). LCMS, $[M + H]^+ = 452,1$.

Пример 269

Смесь соединения 269C (10 мг, 0,022 ммоль) и 10% Pd /углерод (2 мг) в $MeOH$ (1 мл) перемешивали при 1 атм H_2 в течение 14 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль, 100% выход) в виде слегка окрашенного масла. LCMS, $[M + H]^+ = 454,0$. Неочищенный сложный метиловый эфир растворяли в THF (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (9 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Значение pH смеси довели до ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl , затем экстрагировали при помощи $EtOAc$ (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMF и очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 $MeCN:H_2O$ с 0,1%

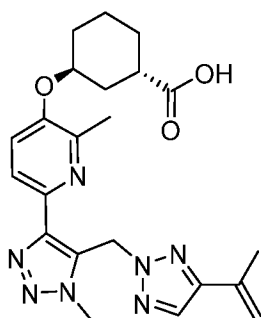
TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (TFA соль, 8,5 мг, 57,2% выход; LCMS чистота = 99%). LC/MS[M + H]⁺ = 440,5; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,06 – 1,45 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 76 нМ.

Пример 270. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-пропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

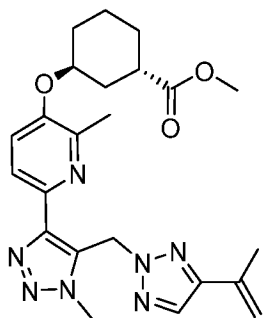


Указанное соединение синтезировали из промежуточного соединения 269А на основе той же последовательности, что и для получения соединения примера 269. LCMS, [M + H]⁺ = 440,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99 – 1,42 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H). (Пропил -CH₂- от триазола и α-протон карбоновой кислоты не наблюдали вследствие подавления сигналов воды). hLPA₁ IC₅₀ = 61 нМ.

Пример 271. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-(проп-1-ен-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил) метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



271A. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-(проп-1-ен-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



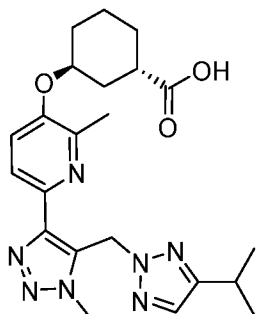
Смесь соединения 269A (24 мг, 0,049 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (21 мг, 0,12 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ -аддукта (2 мг, 2,5 мкмоль) и K_3PO_4 (31 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали и повторно заполняли N_2 (3×). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 24 ч, затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли Et_2O (5 мл) и фильтровали через Celite[®]. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 12 мин) с получением указанного соединения (16 мг, 0,035 ммоль, 72,4% выход). LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,55 (t, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,15 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,71 (dt, $J = 5,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,85 (tt, $J = 10,4, 3,8$ Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (dd, $J = 13,9, 4,5$ Гц, 1H), 2,12 (t, $J = 1,3$ Гц, 3H), 2,05 – 1,55 (m, 7H).

Пример 271

К раствору соединения 271A (3,5 мг, 7,8 мкмоль) в THF/воде (0,5 мл каждого) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т.; значение pH доводили до ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl . Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в DMF и очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% B, 18-58% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (2,2 мг, 42,6% выход; LCMS чистота = 100%). LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 438,2$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,7$ Гц,

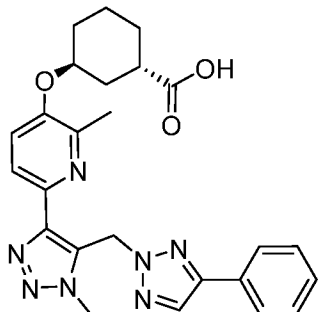
1H), 6,31 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 – 1,40 (m, 11H). hLPA₁ IC₅₀ = 136 нМ.

Пример 272. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-изопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



Указанное соединение синтезировали из соединения 269А с применением той же последовательности, используемой для получения соединения примера 271. Соединение очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Phenomenex Luna 5 мк, C18 30 × 250 мм; растворитель А: 10% MeCN - 90% H₂O - 0,1% TFA; растворитель В: 90% MeCN - 10% H₂O - 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 30 мин; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C. Длина волны при УФ определении: 220 нМ. Фракции собирали и концентрировали с получением указанного соединения (11 мг, 0,016 ммоль, 56,9% выход; 99% чистоты методом LC/MS) в виде бесцветного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 440,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,04 (dt, J = 13,9, 7,0 Гц, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,03 (s, 8H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 35 нМ.

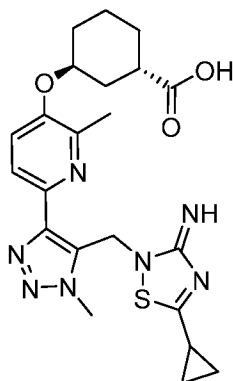
Пример 273. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((4-фенил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору 4-фенил-2H-1,2,3-триазола (10 мг, 0,071 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли NaN (6 мг дисперсии в минеральном масле; 0,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли промежуточное соединение 5 (15 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при к. т., после чего добавляли THF/воду (0,5 мл

каждого) и LiOH·H₂O (2 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (2 мл)/воду (1 мл) и доводили до значения pH ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл); объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMF и очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (1,3 мг, 8% выход; 100% чистоты методом LCMS) в виде бесцветного масла (1,3 мг другого региоизомера также выделяли). LCMS, [M + H]⁺ = 474,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,66 – 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,94 – 1,48 (m, 8H). hLPA₁ IC₅₀ = 57 нМ.

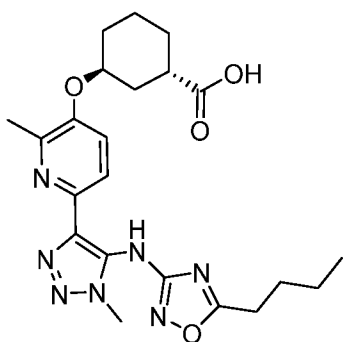
Пример 274. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопропил-3-имино-1,2,4-тиадиазол-2(3H)-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



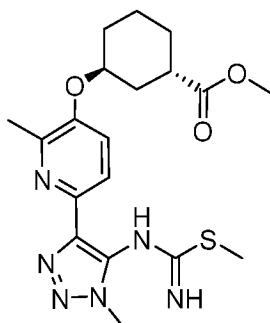
Смесь промежуточного соединения 5 (16 мг, 0,038 ммоль), 5-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-амин гидрохлорида (13 мг, 0,075 ммоль) и iPr₂NEt (7 мкл, 0,038 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF/воде (0,5 мл каждого). Добавляли LiOH·H₂O (8 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем разбавляли EtOAc (2 мл)/водой (1 мл). Значение pH доводили до ~ 5 при помощи 1 н водн. HCl. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 2 мл); объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный

продукт растворяли в DMF и очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM NH₄OAc; градиент: 5-45% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (5,5 мг, 30% выход; 96% чистоты методом LCMS) в виде бесцветного масла. LCMS, [M + H]⁺ = 470,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 – 1,46 (m, 9H), 0,88 (td, *J* = 6,9, 4,3 Гц, 2H), 0,64 – 0,58 (m, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 1000 nM.

Пример 275. (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль



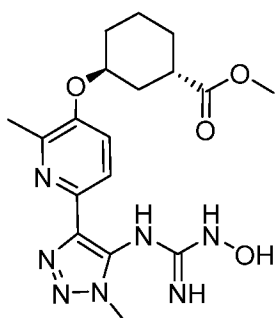
275A. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((имино(метилтио)метил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 18 (170 мг, 0,49 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилди-2(1H)-пиридона (343 мг, 1,48 ммоль) в DCM (6,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли 2 М аммиака в MeOH (6,2 мл, 12,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOH (2,5 мл) и добавляли MeI (0,092 мл, 1,48 ммоль). Смесь нагревали в закупоренной пробирке при 50°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. и

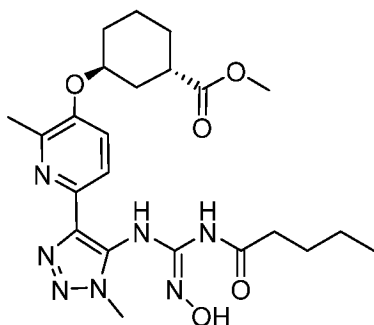
концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали нас. водн. NaHCO₃ (2×) и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (143 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 419,1; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,18 (br s, 2H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (tt, J=10,4, 3,9 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

275B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(3-гидроксигуанидино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь соединения 275A, iPr₂NEt (0,36 мл, 2,1 ммоль) и NH₂OH·HCl (71 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (12 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного соединения (163 мг, 118%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 404,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 4H), 1,83 - 1,62 (m, 5H).

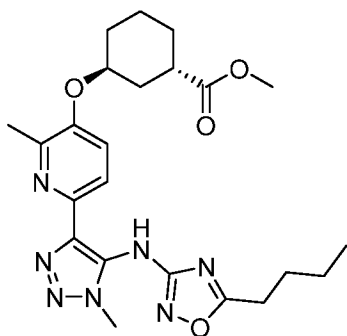
275C. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((Z)-2-гидрокси-3-пентаноилгуанидино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 275B (70 мг, 0,17 ммоль), пентановой кислоты (18 мг, 0,17 ммоль) и iPr₂NEt (36 мкл, 0,21 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли HATU (79 мг, 0,21 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (32 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 488,3$.

275D. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 2 TFA соль



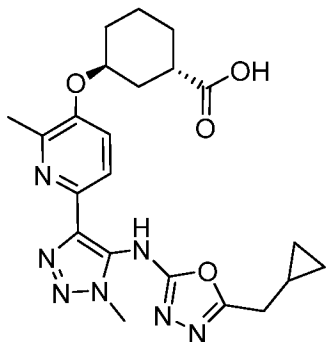
Смесь соединения 275C (32 мг, 0,066 ммоль) и HOAc (0,75 мкл, 0,013 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H₂O- 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H₂O- 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного соединения (12 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 470,2$. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (s, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 3H), 1,81 - 1,62 (m, 6H), 1,38 (dq, $J=15,0$, 7,5 Гц, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 275

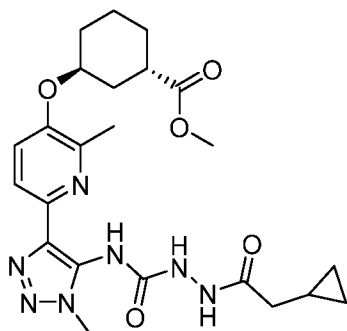
К раствору соединения 275D (12 мг, 0,017 ммоль) в THF (2 мл)/воде (1 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (0,043 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч; значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~4. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H₂O- 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H₂O- 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин с получением указанного соединения (2,5 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 456,1$. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,84 - 7,78 (m, 2H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,83 - 2,77 (m, 3H),

2,62 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). hLPA₁ IC₅₀ = 18 нМ.

Пример 276. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль

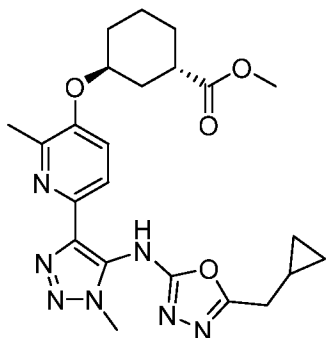


276A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(2-циклопропилацетил)гидразин-1-карбоксамидо)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



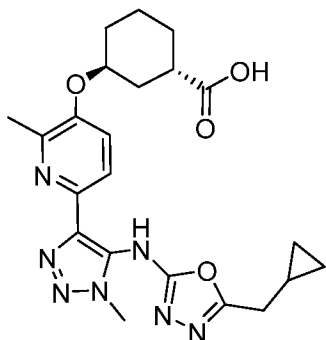
При 0°C к смеси промежуточного соединения 18 (30 мг, 0,087 ммоль) и NaHCO₃ (0,022 г, 0,26 ммоль) в DCM/MeCN (1 мл каждого) добавляли 20% фосген в толуоле (0,14 мл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM/MeCN (1 мл каждого) и к этому раствору (охлажденному до 0°C) добавляли 2-циклопропилацетогидразид (0,030 г, 0,26 ммоль) и Et₃N (0,024 мл, 0,17 ммоль). Полученную мутную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, при к. т. в течение 18 ч и при 65°C в течение 36 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (4 г SiO₂, непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного соединения (13 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (br s, 1H), 8,29 (br s, 2H), 7,83 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 - 2,07 (m, 3H), 2,02 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 4H), 1,13 - 0,89 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 2H), 0,28 - 0,14 (m, 2H).

276В. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 2 TFA соль



Смесь соединения 276А (13 мг, 0,027 ммоль), Et₃N (11 мкл, 0,080 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (50% в EtOAc, 0,048 мл, 0,080 ммоль) в MeCN (1 мл) нагревали при 100°C в течение 30 мин, затем при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H₂O- 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN-10% H₂O- 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного соединения (3 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. LCMS, [M+H]⁺ = 468,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 5H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 3H), 1,84 - 1,61 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 1H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,24 - 0,16 (m, 2H).

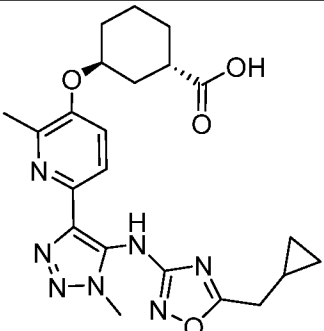
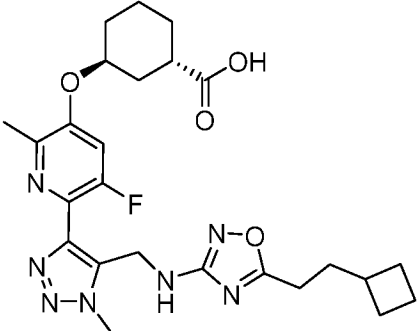
Пример 276. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA соль

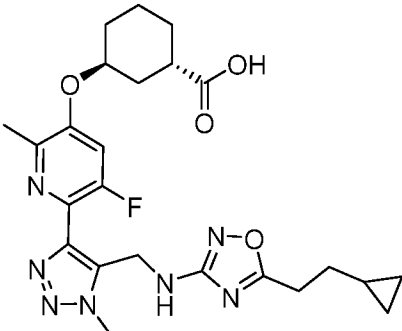
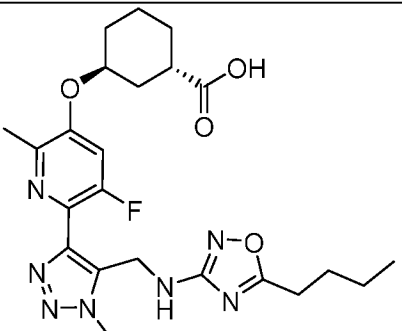


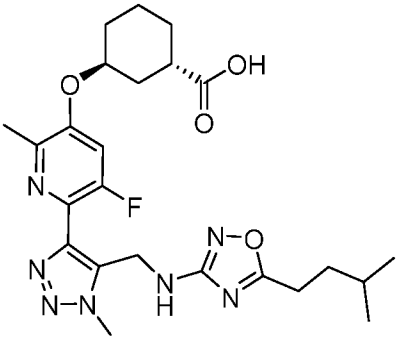
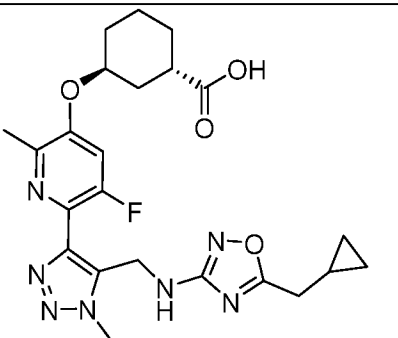
Указанное соединение (1,7 мг, 53%, белое твердое вещество) получали из соединения 276В согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 275. LCMS, [M+H]⁺ = 454,1. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,8

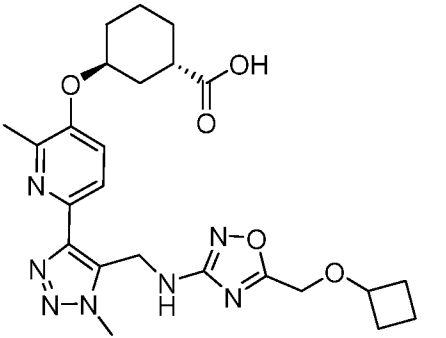
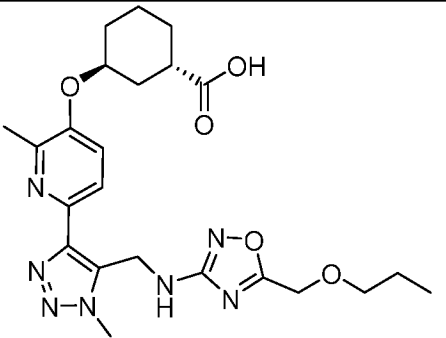
Гц, 1H), 5,10 - 4,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 5H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 1H), 0,55 - 0,45 (m, 2H), 0,23 - 0,15 (m, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 446 нМ.

Следующие соединения примера синтезировали согласно процедурам, как указано.

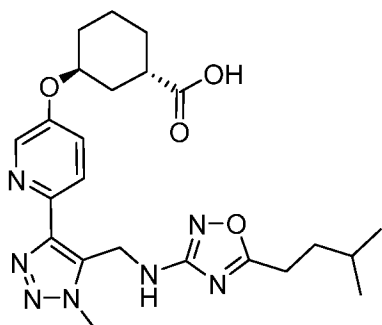
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
277	 (1S,3S)-3-{{[6-(5-{[5-(Cиклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота, бис-TFA соль	LCMS, [M + H]⁺ = 454,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 - 7,74 (m, 2H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,70 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,29 - 0,20 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.	Пример 275
278	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-циклобутилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺ = 514; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (d, J=12,2 Гц, 1H), 7,15 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,64 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,61 - 2,56 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,81 - 1,53 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 нМ.	Пример 42; промежуточное соединение 20

279	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-циклопропил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 500$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,14 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,63 (br d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,74 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,67 - 1,47 (m, 6H), 0,75 - 0,63 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 51 нМ.	Пример 42; промежуточное соединение 20
280	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 488$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,16 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,64 (br d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,68 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,68 - 1,50 (m, 6H), 1,30 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 143 нМ.	Пример 42; промежуточное соединение 20

281	 (1S,3S)-3-((5-фтор-6-(5-(((5-изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 502$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,62 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 3H), 1,66 - 1,45 (m, 7H), 0,84 (d, $J=5,5$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 67 нМ.	Пример 42
282	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,18 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,64 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,60 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 1,05 - 0,93 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,18 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 236 нМ.	Пример 42; промежуточное соединение 20

283	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(циклобутотоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 498$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 5H), 1,66 - 1,39 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 нМ.	Пример 285
284	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((5-(пропоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, TFA соль	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 6H), 0,85 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 24 нМ.	Пример 285

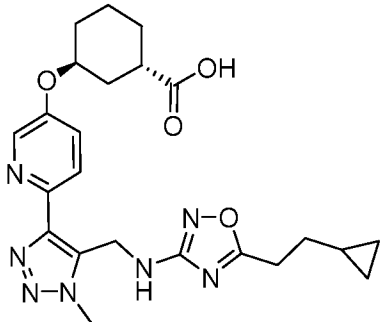
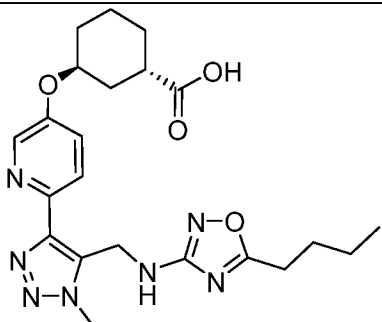
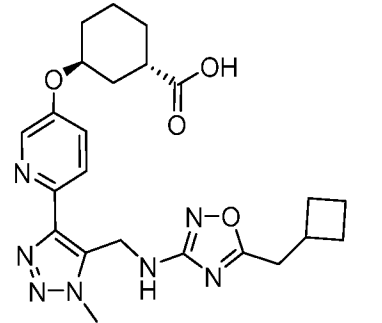
Пример 285. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

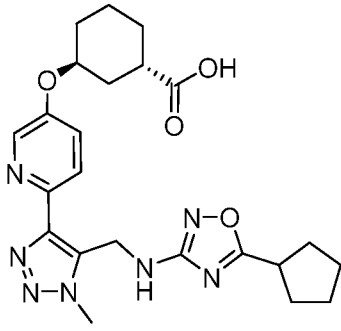
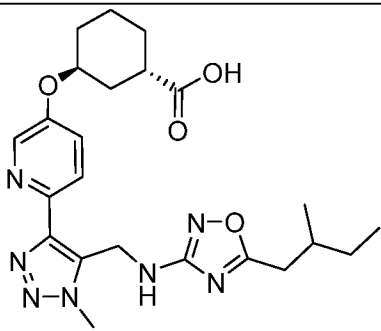
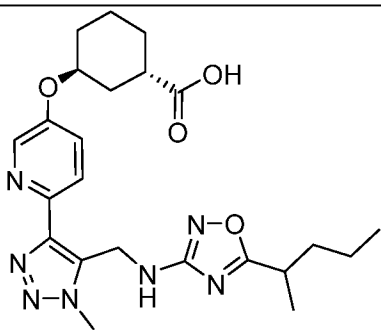


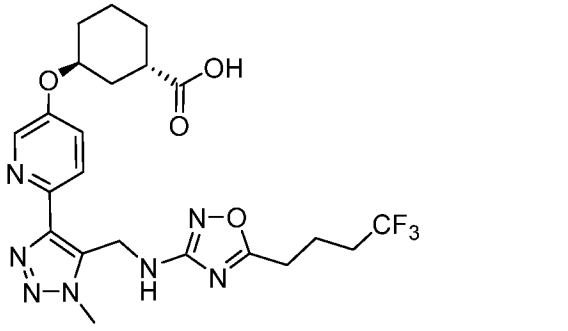
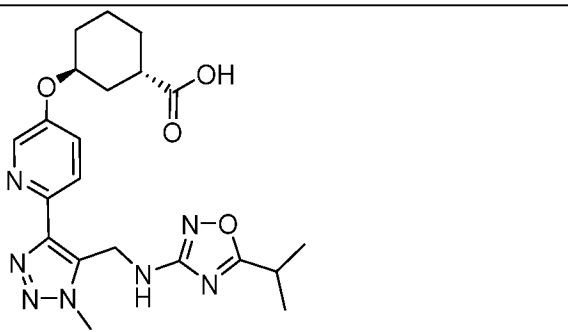
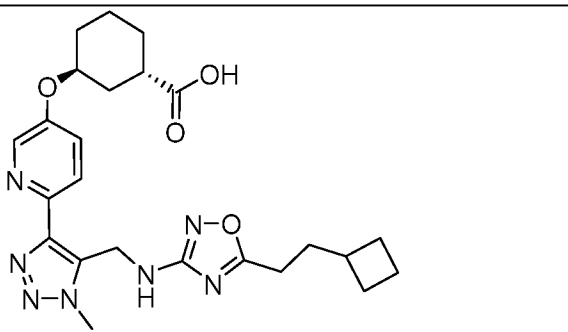
К раствору промежуточного соединения 21 (32 мг, 0,093 ммоль), 5-изопентил-1,2,4-оксадиазол-3-амин (14,4 мг, 0,093 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли HOAc (0,027 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., после чего добавляли NaBH₃CN (12 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч; затем добавляли нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме; продукт LCMS [M + H]⁺ = 484,2. Остаток растворяли в THF/MeOH (0,5 мл каждого) и добавляли 2 М водн. LiOH (0,13 мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (1 мл) и значение pH доводили при помощи 1 н водн. HCl до ~3 и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (бис-TFA соль) в виде бесцветного твердого вещества (18,5 мг, 0,026 ммоль, 41,9% выход). LCMS, [M + H]⁺ = 470,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 8,09 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 2,84 (dq, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,11 - 1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,48 (m, 7H), 0,84 (d, J=6,4 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 93 нМ.

Примеры, перечисленные в следующей таблице, получали с применением той же последовательности синтеза и тех же промежуточных соединений, как описано для синтеза соединения примера 285 (и также как описано в последовательности синтеза, оказанной на схеме 1).

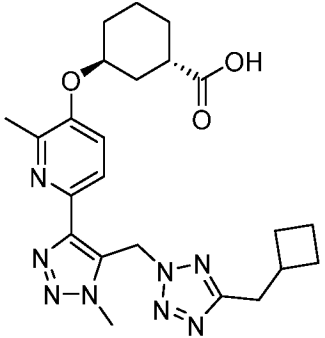
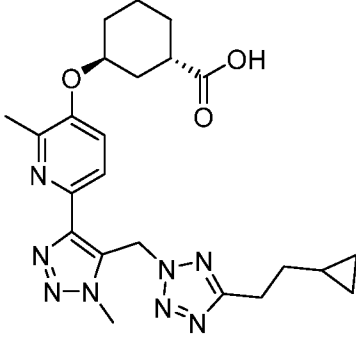
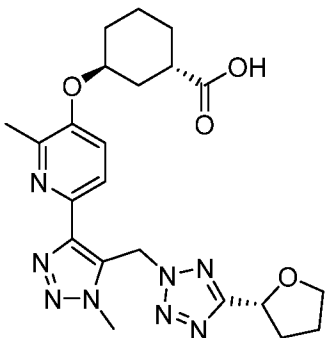
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
---------	----------------------	--------------------------------------

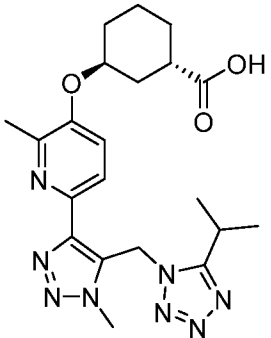
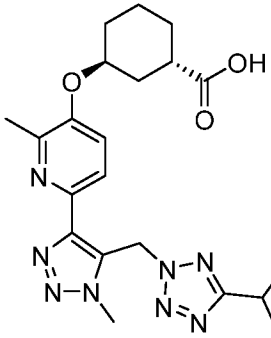
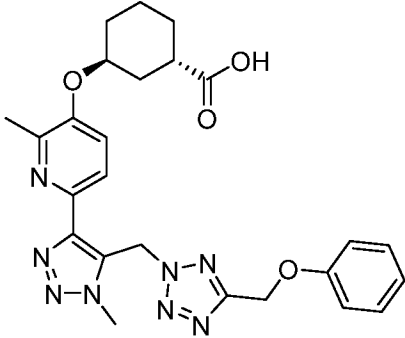
286	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(2-циклопропил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 468,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (br s, 1H), 8,12 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54 - 7,31 (m, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,86 (dq, $J=8,8$, 4,3 Гц, 1H), 2,76 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,50 (m, 6H), 0,79 - 0,57 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), - 0,01 (d, $J=5,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 10 нМ.
287	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 456,2$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,54 (br s, 1H), 8,21 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,79 (br d, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 2,74 (br t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,52-2,27 (m, 10H), 1,20-1,50 (m, 3H), 0,95 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 124 нМ.
288	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((5-(циклобутилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 468,1$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=8,8$, 2,9 Гц, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,87 (tt, $J=8,5$, 4,3 Гц, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,65 (dt, $J=15,3$, 7,8 Гц, 1H), 2,22 - 1,48 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 34,1 нМ.

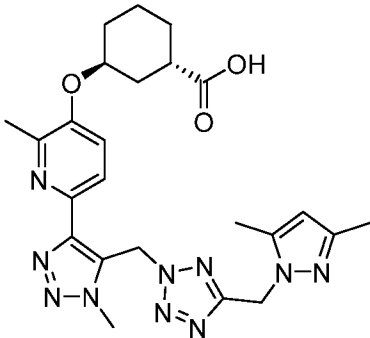
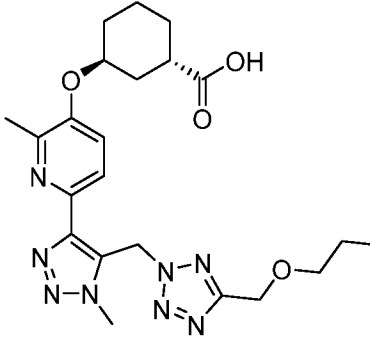
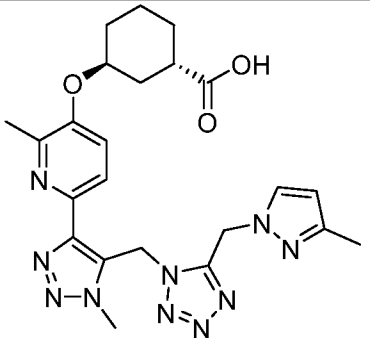
289	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 468,1$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,37 (br s, 1H), 8,00 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,91-7,26 (m, 1H), 4,77 (br d, $J=4,5$ Гц, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,05-3,35 (m, 1H), 2,69 (br s, 1H), 1,99 (br d, $J=8,6$ Гц, 3H), 1,47-1,92 (m, 13H); hLPA₁ IC₅₀ = 50,7 нМ.
290	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((5-(2-метилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, рацемат	LCMS, $[M + H]^+ = 470,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=9,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,77 (br s, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,74 (dd, $J=15,0, 6,2$ Гц, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,75 (m, 6H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 37,3 нМ.
291	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((5-(пентан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, рацемат	LCMS, $[M + H]^+ = 470,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=9,0, 2,9$ Гц, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,80 (br d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,47 (m, 6H), 1,31 (d, $J=7,0$ Гц, 5H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 59,4 нМ.

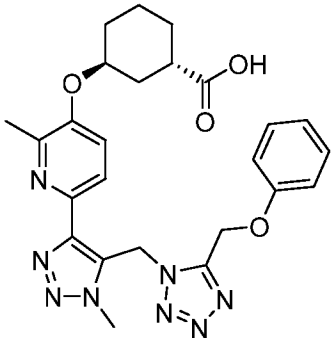
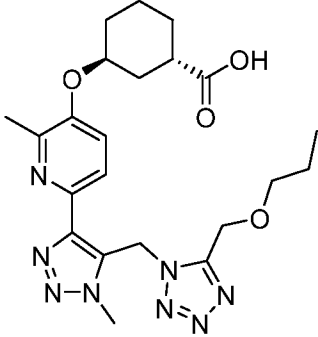
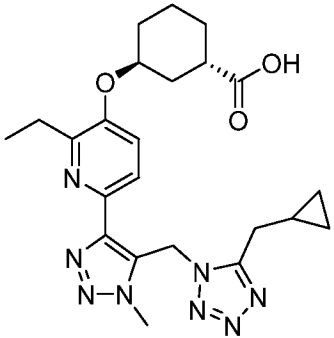
292	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((5-(4,4,4-трифторбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 510,2$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,36 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,20 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (br d, $J=5,8$ Гц, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,82 (br t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,65 (br d, $J=3,4$ Гц, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 5H), 1,66 (br d, $J=9,5$ Гц, 2H), 1,44-1,59 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 48,7 нМ.
293	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 442,0$; 1H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,37 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,05 (br t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,78 (br d, $J=5,6$ Гц, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,05 (dt, $J=13,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 3H), 1,69 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 1,56 (br d, $J=10,7$ Гц, 2H), 1,23 (d, $J=6,9$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 613 нМ.
294	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-циклобутилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 482,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,92 - 6,53 (m, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 4H), 1,98 - 1,75 (m, 9H), 1,73 - 1,53 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33,4 нМ.

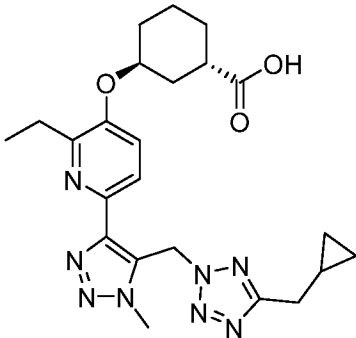
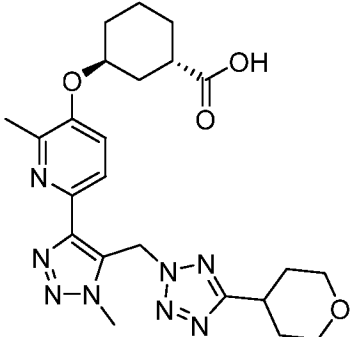
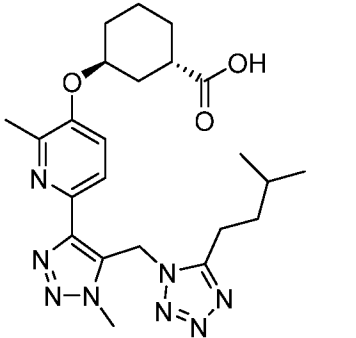
Следующие соединения примеров синтезировали согласно процедурам, описанным для получения соединений примеров 105 и 106.

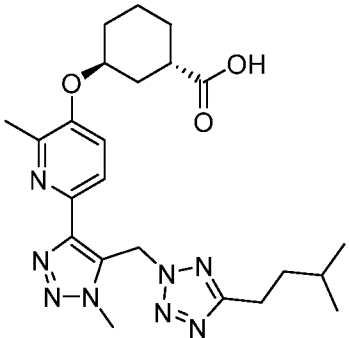
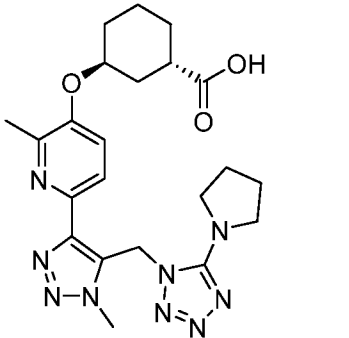
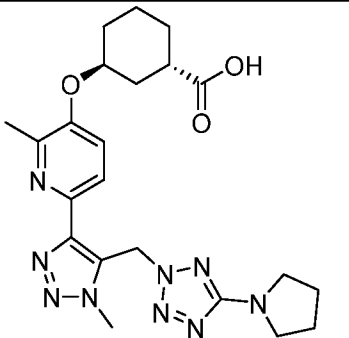
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные
295	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(циклобутилметил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 467,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,85 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 1,44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 102 нМ.
296	 (1S,3S)-3-({[6-(5-{[5-(2-циклопропилэтил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 467,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,84 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 6H), 0,67 - 0,60 (m, 1H), 0,28 (br d, J=7,6 Гц, 2H), -0,06 (br d, J=4,3 Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 нМ.
297	 (1S,3S)-3-({2-метил-6-[1-метил-5-({5-[(2R)-оксолан-2-ил]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 469; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (br d, J=15,3 Гц, 1H), 6,25 (br d, J=15,3 Гц, 1H), 5,41 (br t, J=6,6 Гц, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 3H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 92 нМ.

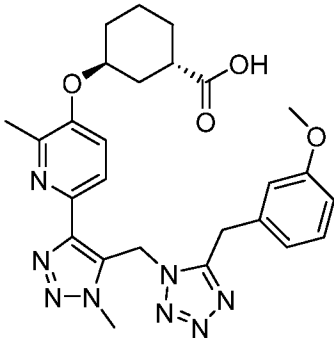
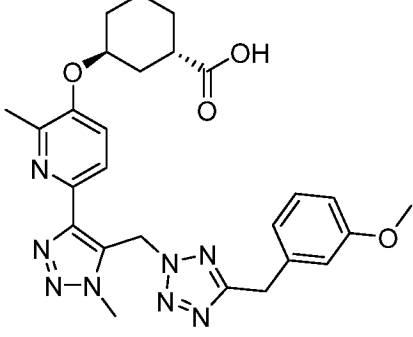
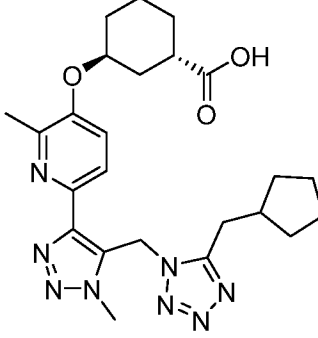
298	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 441,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,51 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 1,21 (br t, <i>J</i>=5,8 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 96 нМ.
299	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пропан-2-ил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 441,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 7,44 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,44 (m, 4H), 1,25 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 99 нМ.
300	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(феноксиметил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 505,3; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,45 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 3H), 6,57 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,64 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 98 нМ.

301	 (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 506,9; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 963 нМ.
302	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пропоксиметил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 471,3; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 1,61 - 1,42 (m, 6H), 0,76 (br t, J=7,3 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 нМ.
303	 (1S,3S)-3-({2-метил-6-[1-метил-5-({5-[(3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 493,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,40 (br s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 951 нМ.

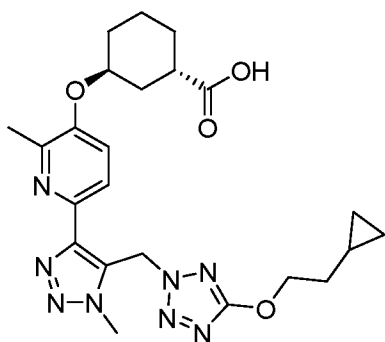
304	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(феноксиметил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 505; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 124 нМ.
305	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пропоксиметил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 471,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 (br t, J=6,6 Гц, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,39 (m, 6H), 0,76 (br t, J=7,3 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 243 нМ.
306	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклопропилметил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 467,3; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,84 - 2,72 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 1,13 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 1H), 0,44 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 0,08 (br d, J=4,6 Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 205 нМ.

307	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклопропилметил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 467; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 1,19 (br t, J=7,5 Гц, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 1H), 0,43 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 0,16 (br d, J=4,6 Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.
308	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(оксан-4-ил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 483,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,45 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 714 нМ.
309	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(3-метилбутил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 469,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 7H), 0,75 (d, J=6,4 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 191 нМ.

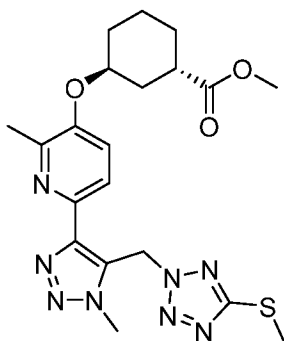
310	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(3-метилбутил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 469,3; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,76 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,64 - 1,42 (m, 7H), 0,84 (d, J=6,1 Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 24 нМ.
311	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пирролидин-1-ил)-1Н-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 468,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,07 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 6H), 1,83 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 605 нМ.
312	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 468,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,35 (br d, J=1,8 Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 8H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 234 нМ.

313	 (1S,3S)-3-((6-[[5-[(3-метоксифенил)метил]-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 519,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,80 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 6,32 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 277 нМ.
314	 (1S,3S)-3-((6-[[5-[(3-метоксифенил)метил]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 519,1; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 6,50 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 нМ.
315	 (1S,3S)-3-[[6-[[5-[(5-циклопентилметил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил]окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H)⁺ = 480,9; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,84 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,38 (m, 11H); hLPA₁ IC₅₀ = 154 нМ.

Пример 316. (1S,3S)-3-((6-((5-((5-(2-циклопропилэтокси)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

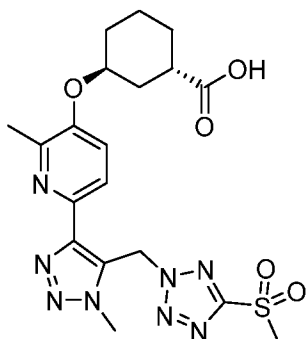


316A. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-(метилтио)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 5 (1,80 г, 4,25 ммоль), 5-(метилтио)-2H-тетразола (1,09 г, 9,35 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,0 мл, 17,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (80 г SiO_2 , непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 15 мин, 60 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (1,14 г, 59%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,1$.

316B. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-(метилсульфонил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору соединения 316A (0,360 г, 0,785 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 4 М водн. LiOH (0,981 мл, 23,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после чего добавляли оксон (0,531 г, 0,864 ммоль) и воду/MeOH (1 мл каждого). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем фильтровали;

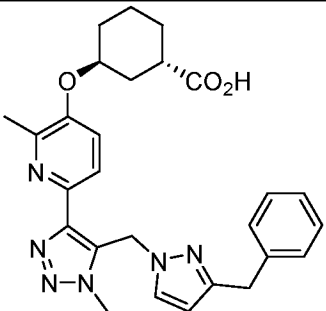
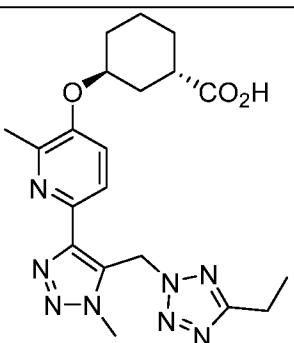
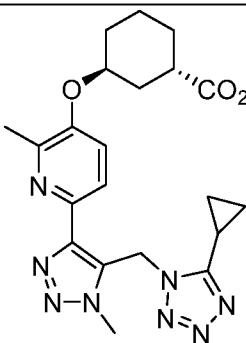
фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC: Phenomenex Axia Luna колонка (30 × 75 мм); 0-100% В в течение 15 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 40 мл/мин; растворитель А = 10% MeCN, 90% H₂O, 0,10% TFA; растворитель В = 90% MeCN, 10% H₂O, 0,10% TFA) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (0,211 г, 56%). LCMS, [M+H]⁺ = 477,2.

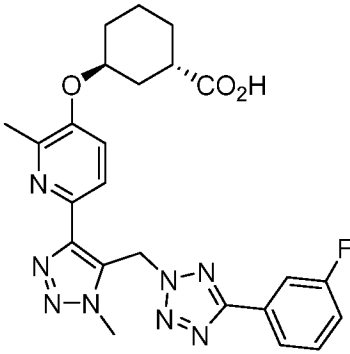
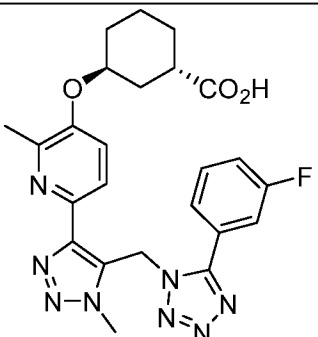
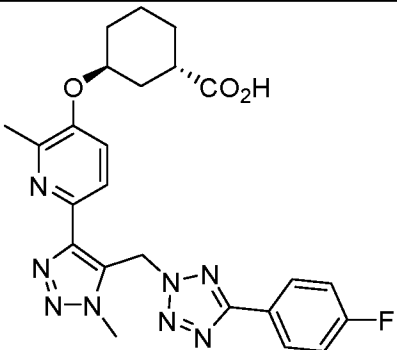
Пример 316

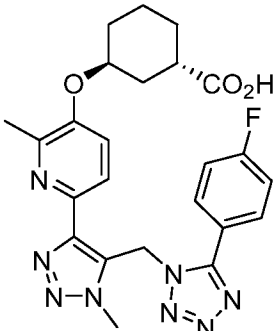
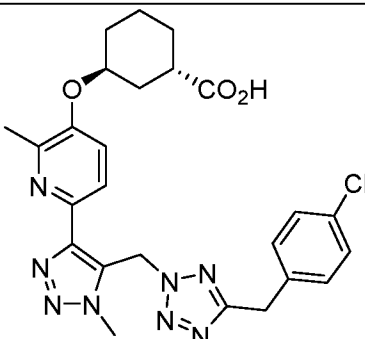
К раствору при к. т. соединения 316В (15 мг, 0,031 ммоль) и 2-циклопропилэтан-1-ола (0,008 мг, 0,094 ммоль) в THF (0,32 мл) по каплям добавляли 0,5 М KN(TMS)₂ в толуоле (0,264 мл, 0,132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем разделяли между DCM и 1 н водн. HCl и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Значение pH доводили до ~3-4 при помощи 1 н водн. HCl. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O:10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O:10 mM водн. NH₄OAc; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. Указанное соединение получали в виде бесцветного вязкого масла (10 мг, 62%). LCMS, [M+H]⁺ = 483,32. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,31 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 1,84 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,58 (q, J=6,6 Гц, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,72 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,06 - 0,02 (m, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 22 нМ.

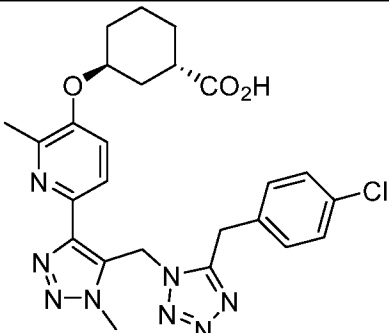
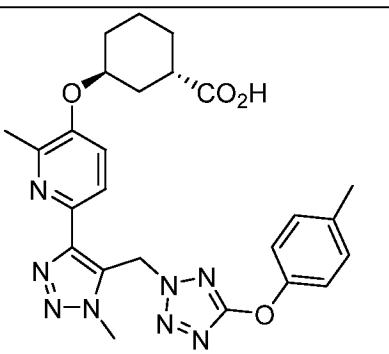
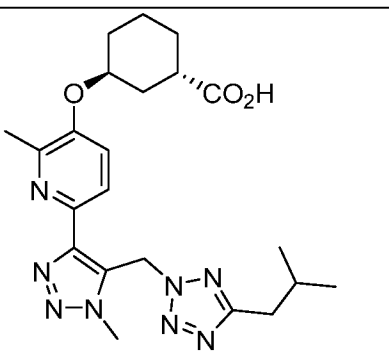
Следующие примеры синтезировали согласно процедурам, описанным для получения примеров, как указано в таблице.

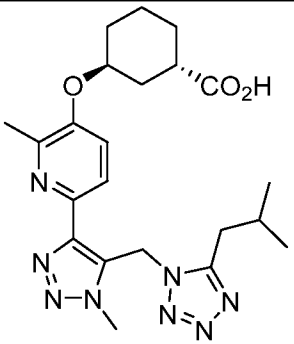
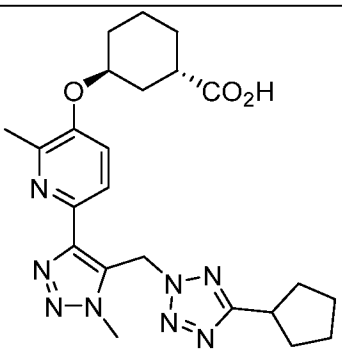
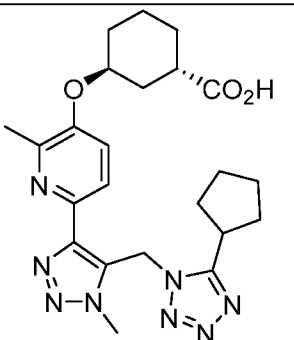
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
---------	----------------------	--------------------------------------	--------

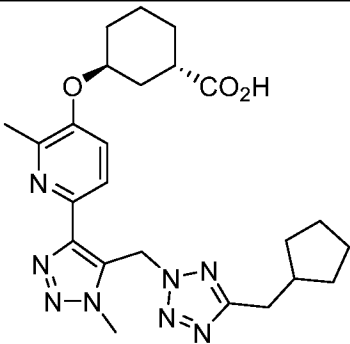
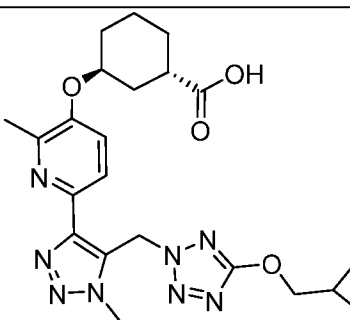
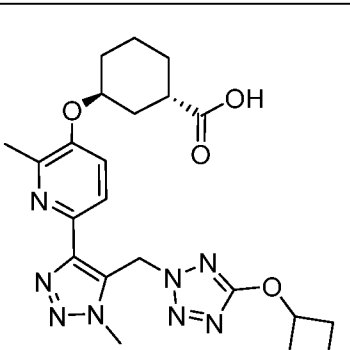
317	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 487,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (br s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 6H), 7,00 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 - 5,85 (m, 4H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,54 (br s, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,04 (br s, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 63 нМ.	Пример 80
318	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-этил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 427,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,81 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 414 нМ.	Примеры 105,106
319	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопропил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 439,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,92 (br d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 8H), 1,08 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 0,99 (br s, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 673 нМ.	Примеры 105,106

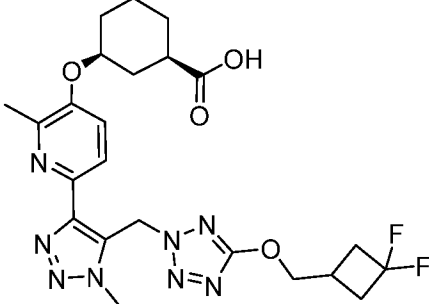
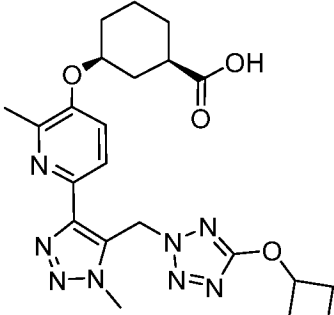
320	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-фторфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 493,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,76 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,60 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 58 нМ.	Примеры 105,106
321	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-фторфенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 493,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,45 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,37 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 428 нМ.	Примеры 105,106
322	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-фторфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 492,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (br t, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,36 (br t, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,60 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,62 (br t, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 243 нМ.	Примеры 105,106

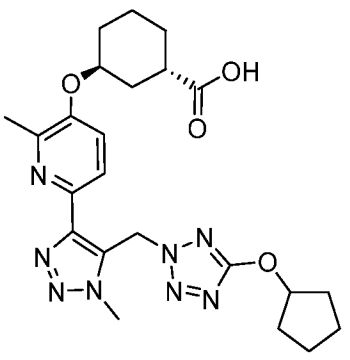
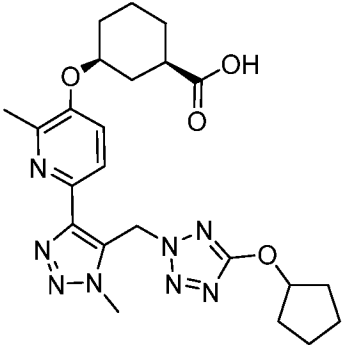
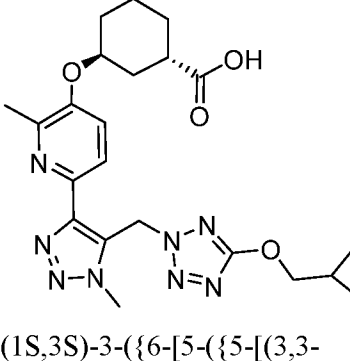
323	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-фторфенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 493,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (br t, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 6,37 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,00 - 1,67 (m, 7H), 1,62 - 1,37 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 414 нМ.	Примеры 105,106
324	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-хлорбензил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 523,1$ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,24 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 1 протон находится на участке подавления сигнала воды; hLPA₁ IC₅₀ = 38 нМ.	Примеры 105,106

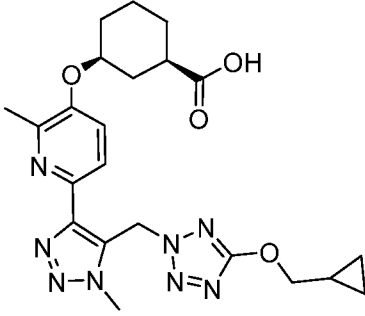
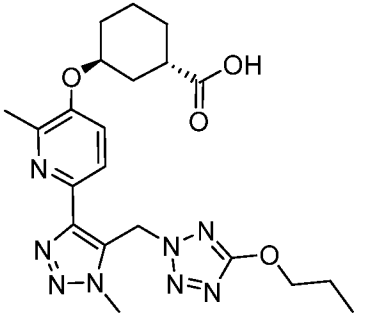
325	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-хлорбензил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 523,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,09 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,36 - 6,24 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,61 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 167 нМ.	Примеры 105,106
326	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((5-(пара-толилокси)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 505,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,20 (br d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,08 (br d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 нМ.	Пример 316
327	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06 - 1,71 (m, 5H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 0,83 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 28 нМ.	Примеры 105,106

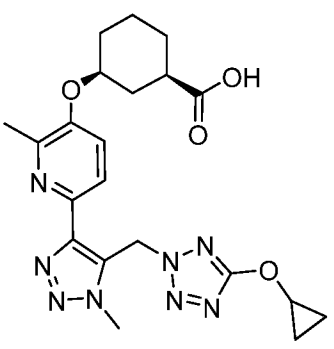
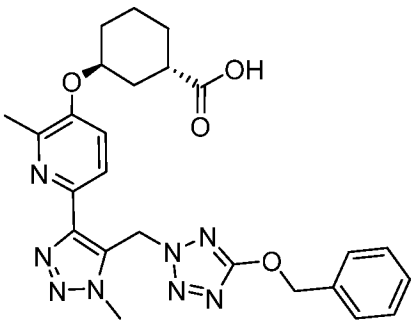
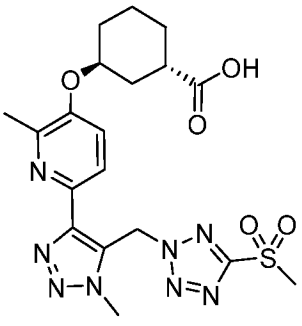
328	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-изобутил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 455,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,76 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,60 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 4H), 0,77 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 118 нМ.	Примеры 105,106
329	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопентил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,0$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=8,1$ Гц, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 нМ.	Примеры 105,106
330	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопентил-1H-тетразол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 467,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,91 - 1,41 (m, 16H); hLPA₁ IC₅₀ = 385 нМ.	Примеры 105,106

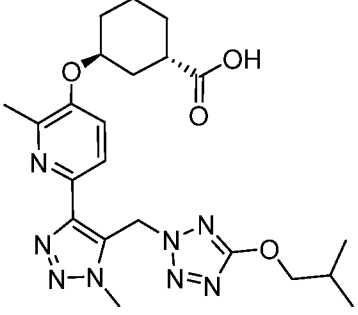
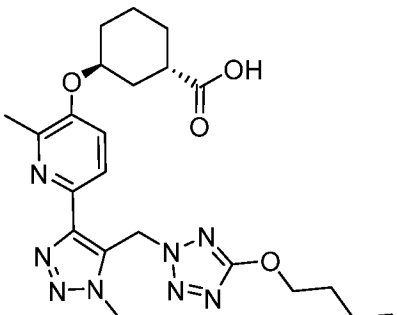
331	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(циклопентилметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 480,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,77 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (dt, $J=15,1, 7,5$ Гц, 1H), 2,00 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,40 (m, 10H), 1,20 - 1,09 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 7 нМ.	Примеры 105,106
332	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклобутилметокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 482,9$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,23 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 7H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 30 нМ.	Пример 316
333	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-циклобутоксид-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,92 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,58 (br s, 1H), 2,40 - 2,36 (m, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,96 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,64 - 1,46 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 48 нМ.	Пример 316

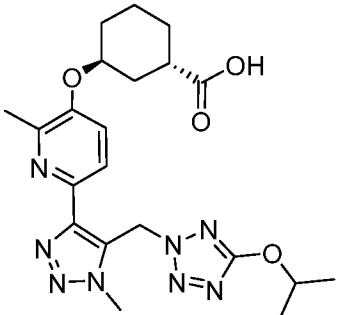
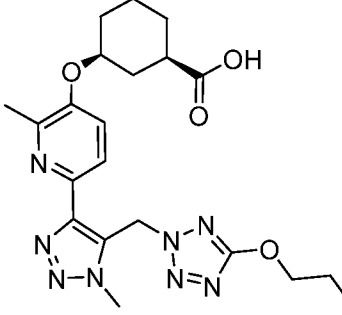
334	 (1R,3S)-3-({6-([5-({5-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 519,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,32 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,01 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,82 (br t, $J=14,3$ Гц, 2H), 1,45 - 1,23 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 258 нМ.	Пример 316
335	 (1R,3S)-3-[(6-{5-[(5-циклобутоксид-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,90 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 5H), 2,21 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 3H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 405 нМ.	Пример 316

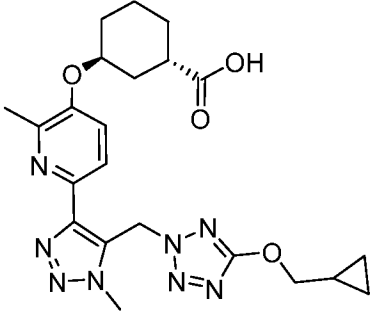
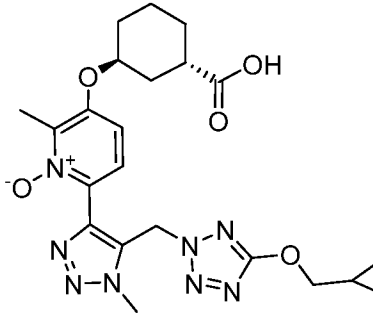
336	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(циклопентил-окси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 483,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,45 - 6,36 (m, 2H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 3H), 1,79 (br s, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 7H), 1,57 (br s, 4H), 1,50 (br s, 1H); Триазол -CH₃ отсутствует в 1H ЯМР вследствие подавления сигнала воды; hLPA₁ IC₅₀ = 67 нМ.	Пример 316
337	 (1R,3S)-3-([6-(5-([5-(циклопентилокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 483,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 2H), 5,06 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,21 (br d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,01 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 4H), 1,74 - 1,53 (m, 6H), 1,37 (q, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 546 нМ.	Пример 316
338	 (1S,3S)-3-([6-(5-([5-(3,3-дифторциклобутил)метокси]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 519,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,34 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,48 - 2,36 (m, 5H), 1,99 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,51 (br d, $J=15,9$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 нМ.	Пример 316

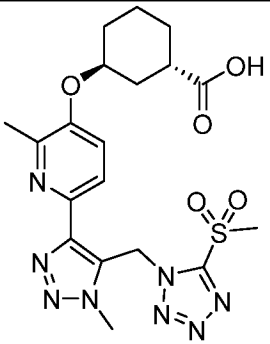
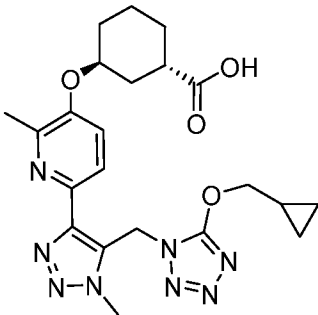
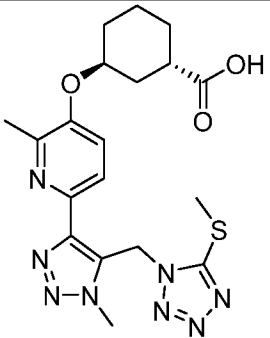
339	 (1R,3S)-3-([6-(5-{[5-(циклопропилметокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил] метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси} циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 3H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,91 - 1,69 (m, 2H), 1,46 - 1,23 (m, 4H), 1,19 (br s, 1H), 0,51 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,29 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 192 нМ.	Пример 316
340	 (1S,3S)-3-[(2-метил-6-{1-метил-5-[(5-пропокси-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}пиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 457,22$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,21 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br s, 1H), 0,89 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 97 нМ.	Пример 316

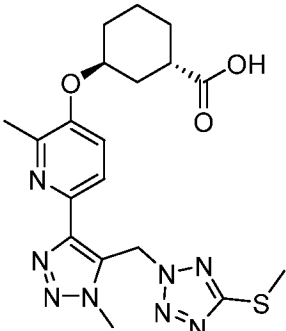
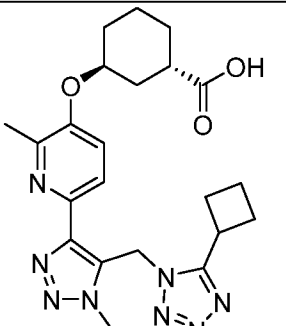
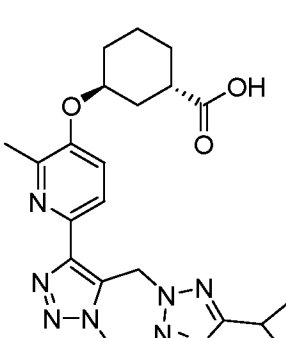
341	 (3S)-3-[(6-{5-[(5-циклопропокси-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,46 - 6,39 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,61 (br t, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 4H), 0,74 (d, $J=4,6$ Гц, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 81 нМ.	Пример 316
342	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(бензилокси)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 505,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 6,42 (br s, 2H), 5,33 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,36 (br s, 3H), 1,98 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=10,6$ Гц, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 нМ.	Пример 316
343	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-метансульфонил-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 477,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,83 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 1100 нМ.	Пример 316

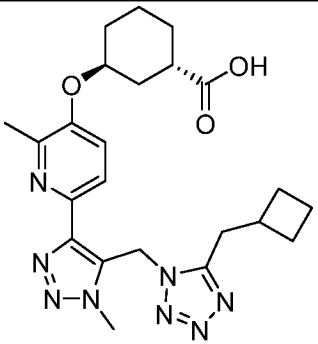
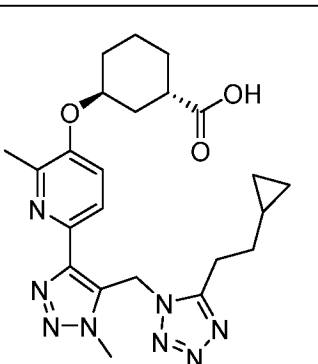
344	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(2-метилпропокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 471,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,47 (br s, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 25 нМ.	Пример 316
345	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-бутокси-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 471,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,26 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,48 - 2,30 (m, 3H), 1,99 (br d, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 5H), 1,47 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.	Пример 316

346	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(пропан-2-илокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 457,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,83 (dt, $J=12,3$, 6,2 Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 3H), 1,99 (br d, $J=14,6$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,47 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,28 (d, $J=6,1$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 49 нМ.	Пример 316
347	 (1R,3S)-3-[(2-метил-6-{1-метил-5-[(5-пропокси-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}пиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 457,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,40 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,43 (br t, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,03 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,47 - 1,24 (m, 4H), 0,91 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 270 нМ.	Пример 316

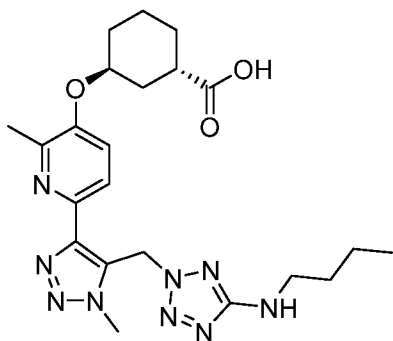
348	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклопропилметокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил] метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси} циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 5H), 2,60 (br s, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 3H), 1,99 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 1H), 0,52 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,30 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 нМ.	Пример 316
349	 3-{[(1S,3S)-3-карбоксициклогексил]окси}-6-(5-{[5-(циклопропилметокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-1-ий-1-олат	LCMS, $[M+H]^+ = 485,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,97 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,78 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 1,14 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 0,57 - 0,43 (m, 2H), 0,26 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 304 нМ.	Пример 316

350	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-метансульфонил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,55 (s, 5H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,66 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 1238 нМ.	Пример 316
351	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклопропилметокси)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ = 469,3; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 - 5,96 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,26 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,14 (d, J=1,5 Гц, 3H), 2,47 - 2,32 (m, 4H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 5H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,52 (br s, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,33 - 0,29 (m, 2H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 152 нМ.	Пример 316
352	 (1S,3S)-3-{[2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(метилсульфонил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ = 445,1; ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (br s, 1H), 1,75 (br d, J=11,0 Гц, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 4H); hLPA ₁ IC ₅₀ = 580 нМ.	Пример 316

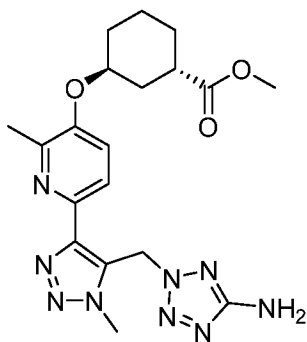
353	 (1S,3S)-3-([2-метил-6-(1-метил-5-{[5-(метилсульфанил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 445,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,59 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,77 (br d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,60 (br d, $J=9,8$ Гц, 2H), 1,50 (br d, $J=18,6$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 800 нМ.	Пример 316
354	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-циклобутил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 453,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,64 (br d, $J=9,5$ Гц, 2H), 1,54 (br d, $J=7,7$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 226 нМ.	Пример 316
355	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-циклобутил-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 453,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (br d, $J=5,0$ Гц, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,63 (br d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,53 (br d, $J=11,5$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 нМ.	Пример 316

356	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(циклобутил-метил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 467$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,98 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=14,3$ Гц, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,44 (m, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 146 нМ.	Пример 316
357	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(2-циклопропилэтил)-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 467,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,29 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91 (br s, 1H), 1,80 (br d, $J=11,9$ Гц, 3H), 1,61 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,53 (q, $J=7,2$ Гц, 4H), 0,59 (br s, 1H), 0,30 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), -0,09 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 332 нМ.	Пример 316

Пример 362. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(бутиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

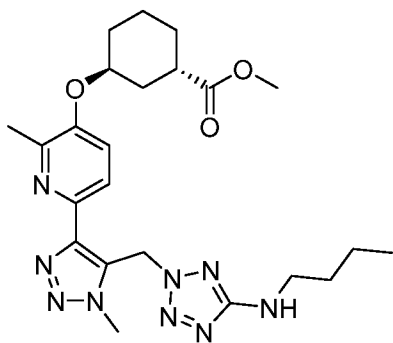


362A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-амино-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 5 (200 мг, 0,472 ммоль), 2H-тетразол-5-амин (48 мг, 0,567 ммоль) и Cs_2CO_3 (185 мг, 0,567 ммоль) в MeCN (4,7 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, затем частично концентрировали в вакууме. Смесь разделяли между DCM и 50% нас. водн. NH_4Cl и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-25% MeOH в DCM в течение 20 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде белой пены (204 мг, 100%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,3$.

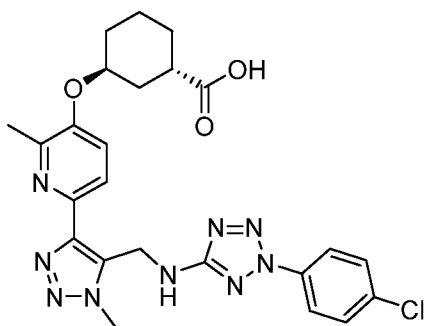
362B. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-((5-(бутиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



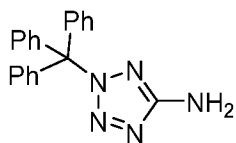
Смесь соединения 362A (40 мг, 0,094 ммоль), 1-бромбутана (15 мг, 0,103 ммоль), Bu_4NI (3 мг, 0,009 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,037 г, 0,112 ммоль) в MeCN (0,94 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, затем частично концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между DCM и 50% нас. водн. NH_4Cl и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 10 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (17 мг, 39%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484,2$.

К раствору при к. т. соединения 362B (5 мг, 0,010 ммоль) в THF/MeOH (0,16 мл/0,05 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (50 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем разделяли между DCM и 1 н водн. HCl. Смесь перемешивали в течение 15 мин при к. т.; значение pH доводили до 3-4 при помощи 1 н водн. HCl. Органический слой сушили (Na₂SO₄), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS; фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (2 мг, 33%). LCMS, [M+H]⁺ = 470,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,45 (t, J=5,5 Гц, 1H), 5,93 - 5,85 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 1,96 (br d, J=14,0 Гц, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,62 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 1,52 (br d, J=15,6 Гц, 2H), 1,39 (квин., J=7,2 Гц, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,73 (t, J=7,3 Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 316 nM.

Пример 384. (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-хлорфенил)-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



384A. 2-тримил-2H-тетразол-5-амин

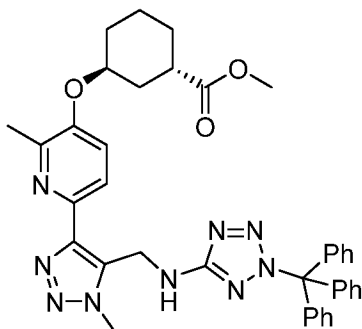


Смесь соединения 2H-тетразол-5-амина (5,00 г, 58,8 ммоль), тримилхлорида (19,7 г, 70,5 ммоль), DMAP (0,36 г, 2,94 ммоль) и iPr₂NEt (15,4 мл, 88,0 ммоль) в DCM (294 мл) перемешивали при к. т. в течение 7 суток. Твердый продукт отфильтровывали и сушили в

вакууме с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (12,1 г, 63%).

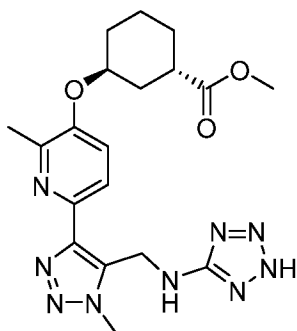
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39 - 7,27 (m, 9H), 7,24 - 7,11 (m, 6H), 4,36 (br s, 2H).

384B. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-тритил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



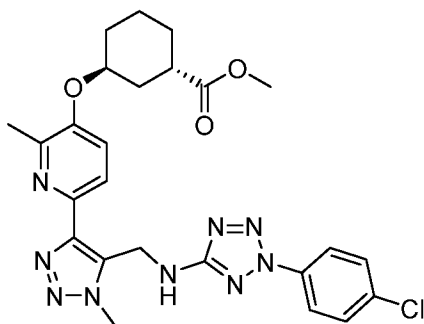
К раствору при к. т. промежуточного соединения 8 (500 мг, 1,40 ммоль), соединения 348A (695 мг, 1,50 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (591 мг, 2,79 ммоль) в DCE (14 мл) добавляли HOAc (16 мкл, 0,279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем разделяли между DCM и 50% нас. водн. NaHCO_3 . Смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (40 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 20 мин, 40 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (0,703 г, 75%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670,4$.

384C. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(((2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору при к. т. LJK4 (0,700 г, 1,05 ммоль) и Et_3SiH (0,501 мл, 3,14 ммоль) в DCM (9,4 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (24 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-50% MeOH в DCM в течение 20 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (0,442 г, 99%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,2$.

384D. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-хлорфенил)-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

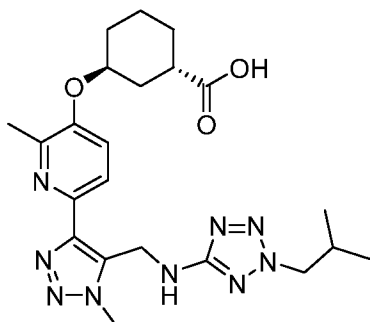


К раствору при к. т. LJK5 (20 мг, 0,047 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (9 мг, 0,056 ммоль) и пиридина (15 мкл, 0,19 ммоль) в DCM (0,23 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 мг, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем фильтровали через Celite®; фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 10 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (12 мг, 47%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,2$.

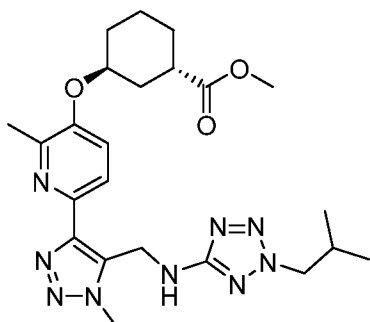
Пример 384

К раствору при к. т. соединения 384C (11 мг, 0,020 ммоль) в THF/MeOH (0,30 мл/0,10 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (0,10 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем разделяли между DCM и 1 н водн. HCl; полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при к. т. Значение pH доводили до 3-4 при помощи 1 н водн. HCl. Отдельный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-55% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS; фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (5 мг, 49%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 4H), 4,93 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 нМ.

Пример 388. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изобутил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



388A. Метил(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изобутил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



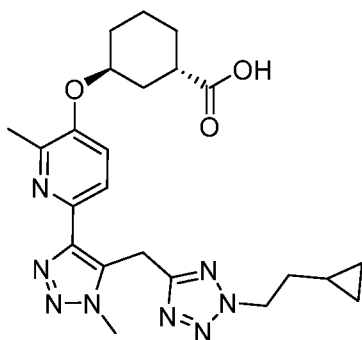
К раствору при к. т. соединения 384C (14 мг, 0,033 ммоль), изобутанола (4 мг, 0,049 ммоль) и Ph_3P (13 мг, 0,049 ммоль) добавляли DEAD по каплям (10% раствор в DCM, 77 мкл, 0,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 15 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (6 мг, 37%). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484,1$.

Пример 388

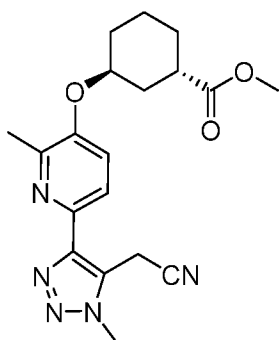
К раствору при к. т. соединения 388A (5 мг, 0,010 ммоль) в THF/MeOH (0,16 мл/0,05 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (52 мкл, 0,103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при к. т., затем разделяли между DCM и 1 н водн. HCl и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при к. т. Значение pH доводили до 3-4 при помощи 1 н водн. HCl. Отдельный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH_4OAc ; градиент: выдерживание в

течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS; фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (0,005 г, 93%). LCMS, $[M+H]^+ = 469,9$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,13 (br t, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,83 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 0,80 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 400. (1S,3S)-3-(((6-(5-((2-(2-циклопропилэтил)-2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



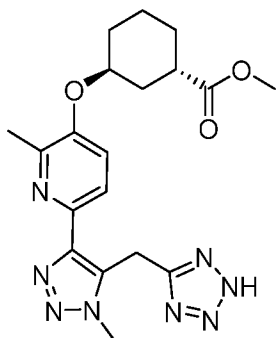
400A. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-(цианометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 5 (1,10 г, 2,60 ммоль) в MeCN (10 мл) порционно добавляли NaCN (0,127 г, 2,60 ммоль) в DMSO (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем разделяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO_2 ; непрерывный градиент от 0% до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (0,864 г, 2,34 ммоль, 90% выход).

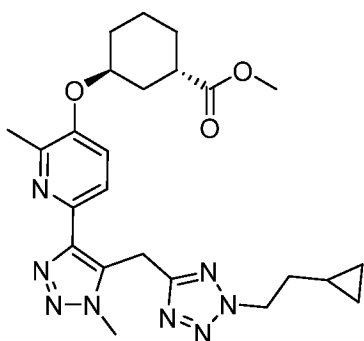
LCMS, $[M+H]^+ = 370,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,59 (m, 7H).

400B. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 400А (230 мг, 0,623 ммоль), $TMSN_3$ (717 мг, 6,23 ммоль) и Bu_2SnO (0,310 г, 1,24 ммоль) в толуоле (12,5 мл) нагревали при $90^\circ C$ всю ночь, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-25% MeOH в DCM в течение 20 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения в виде белой пены (201 мг, 79%). LCMS, $M+H]^+ = 413,2$.

400C. Метил(1S,3S)-3-(((6-(5-((2-(2-циклопропилэтил)-2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

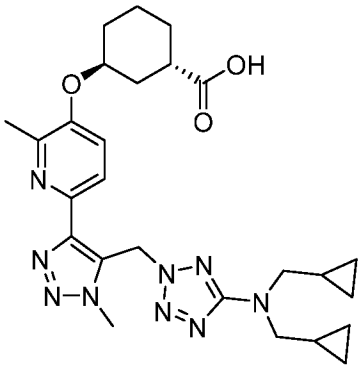
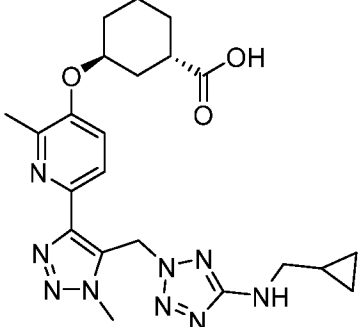


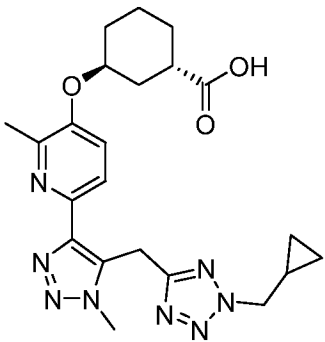
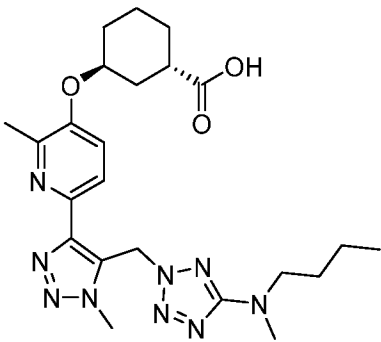
К раствору при к. т. соединения 400В (20 мг, 0,048 ммоль), 2-циклопропилэтан-1-ола (8 мг, 0,097 ммоль) и Ph_3P (25 мг, 0,097 ммоль) по каплям добавляли DEAD (10% раствор в DCM, 0,150 мл, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали (12 г SiO_2 ; непрерывный градиент от 0-100% EtOAc в гексане в течение 15 мин, 30 мл/мин) с получением указанного соединения (в виде неразделимой смеси с Ph_3PO ; 100% полный выход). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

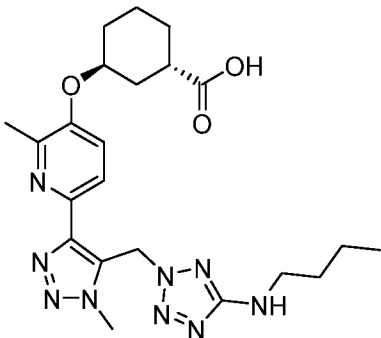
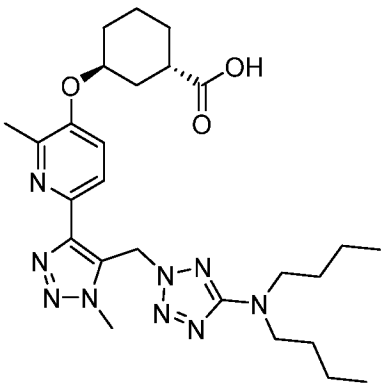
К раствору при к. т. соединения 400С (23 мг, 0,048 ммоль) в THF/MeOH (0,72 мл/0,24 мл) добавляли 2 М водн. LiOH (0,24 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем разделяли между DCM и 1 н водн. HCl и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при к. т. Значение pH довели до 3-4 при помощи 1 н водн. HCl; органический слой сушили (Na₂SO₄), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM водн. NH₄OAc; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Собираение фракций было вызвано сигналами MS; фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием) с получением указанного соединения в виде бесцветного вязкого масла (11 мг, 46%, 2 стадии). LCMS, [M+H]⁺ = 457,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,62 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 4H), 1,63 - 1,45 (m, 4H), 0,50 (br s, 1H), 0,23 - 0,19 (m, 2H), -0,16 (br d, J=4,6 Гц, 2H). hLPA₁ IC₅₀ = 129 нМ.

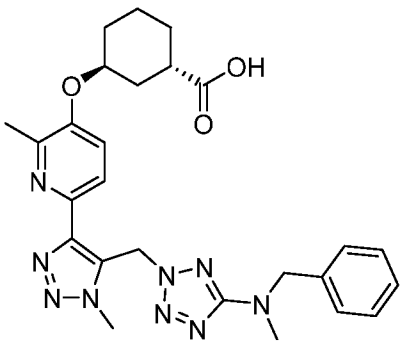
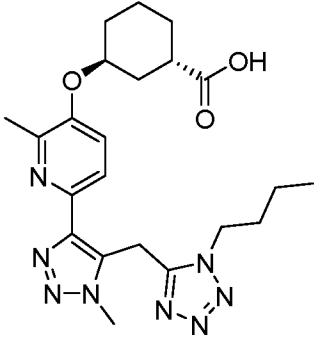
Соединения примеров в следующей таблице синтезировали согласно процедурам, описанным для получения указанных соединений примеров.

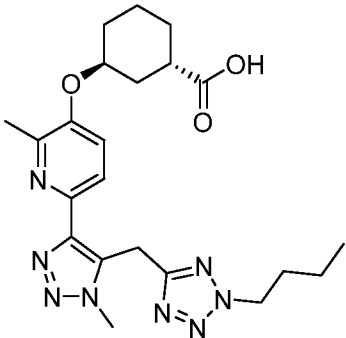
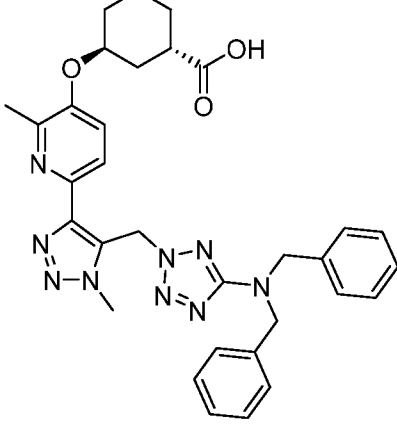
№ прим.	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
---------	----------------------	--------------------------------------	--------

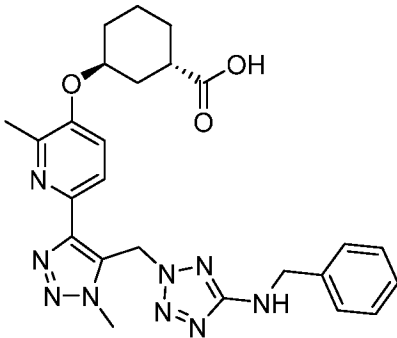
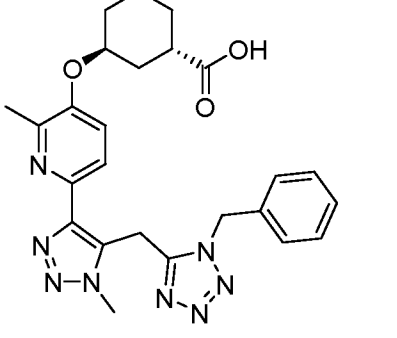
358	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(бис(циклопропилметил)амино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 522,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,17 (br d, $J=7,1$ Гц, 5H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 0,90 (br s, 2H), 0,35 (br d, $J=7,7$ Гц, 4H), 0,05 (br d, $J=4,2$ Гц, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 949 нМ.	Пример 362
359	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-((циклопропилметил)амино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,94 - 5,87 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,79 (br d, $J=11,6$ Гц, 4H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 0,91 (br s, 1H), 0,27 (br d, $J=7,9$ Гц, 2H), 0,04 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 428 нМ.	Пример 362

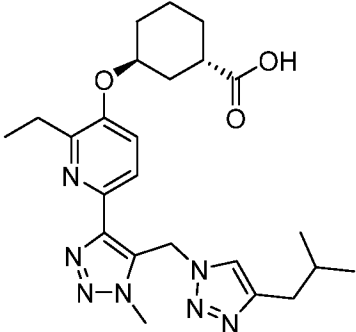
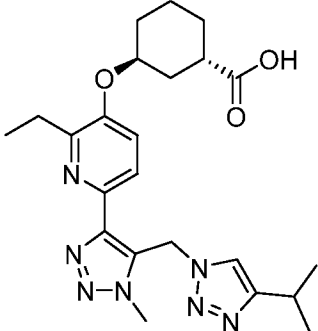
360	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((2-(циклопропилметил)-2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 453,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,46 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H), 1,26 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,37 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 92 нМ.	Пример 400
361	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(бутил(метил)амино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 484,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,28 (br t, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,63 - 1,45 (m, 6H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 0,85 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 228 нМ.	Пример 362

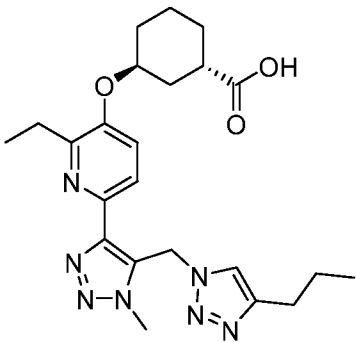
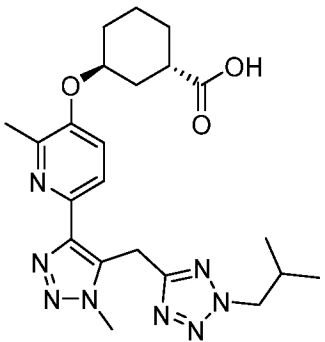
362	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(бутиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 470,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,93 - 5,85 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 1,96 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,62 (br d, $J=8,9$ Гц, 2H), 1,52 (br d, $J=15,6$ Гц, 2H), 1,39 (квин., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,73 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 316 нМ.	Пример 362
363	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(дибутиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 526,5$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,58 (br d, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,50 (br d, $J=19,8$ Гц, 2H), 1,39 (квин., $J=7,6$ Гц, 4H), 1,11 (sxt, $J=7,4$ Гц, 4H), 0,77 (t, $J=7,5$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 229 нМ.	Пример 362

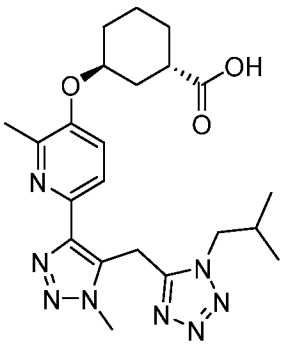
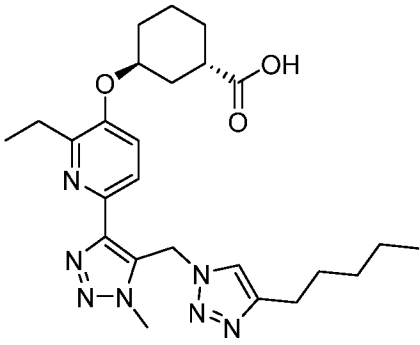
364	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(бензил(метил)амино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 518,42$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 5H), 6,10 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,82 (br d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 3H), 1,44 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 273 нМ.	Пример 362
365	 (1S,3S)-3-((6-(5-((1-бутил-1H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,24$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,43 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 2,31 (m, 3H), 1,95 (br d, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 4H), 1,59 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,50 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,39 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,30 - 1,10 (m, 3H), 0,85 - 0,78 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 322 нМ.	Пример 400

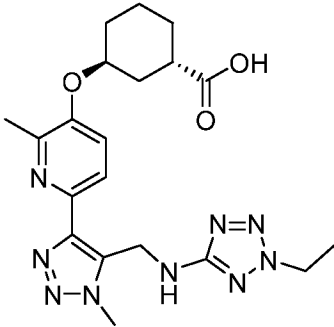
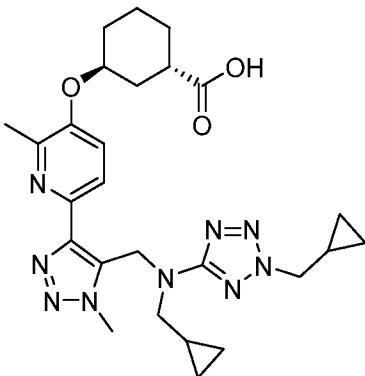
366	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((2-бутил-2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,55 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 5H), 1,62 - 1,43 (m, 4H), 1,13 (sxt, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,79 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 нМ.	Пример 400
367	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(добензиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 594,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 6H), 7,14 - 7,07 (m, 4H), 6,31 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (br s, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 3H), 1,60 (br d, $J=11,3$ Гц, 2H), 1,52 (br s, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 1584 нМ.	Пример 362

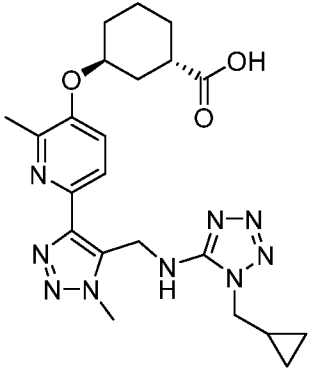
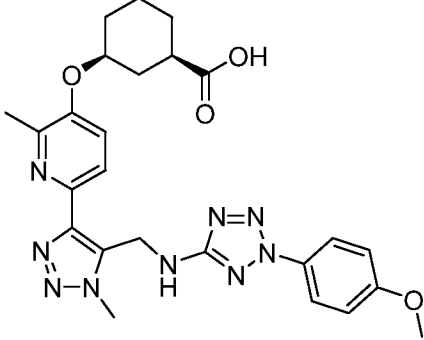
368	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((5-(бензиламино)-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,12$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (br t, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 5H), 6,03 - 5,88 (m, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,49 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (br s, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,61 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,54 (br d, $J=9,2$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 1023 нМ.	Пример 362
369	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 489,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,34 (br s, 3H), 7,19 (br s, 2H), 5,78 (br s, 2H), 5,05 (br s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,83 (br s, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 1,93 (br s, 1H), 1,80 (br s, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,57 (br s, 2H), 1,51 (br s, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 123 нМ.	Пример 400

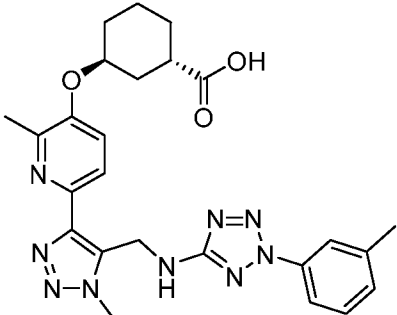
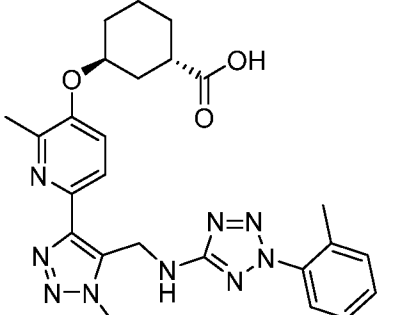
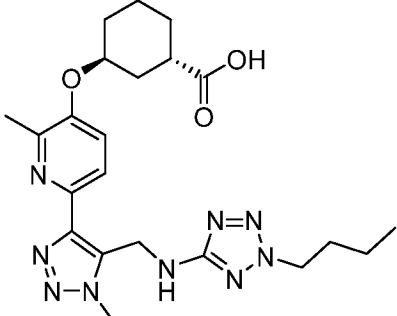
370	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-((4-изобутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,21$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,63 (br t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,02 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,25 - 1,18 (m, 3H), 0,82 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 66 нМ.	Пример 79
371	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-((4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 454,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,97 - 2,80 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 1541 нМ.	Пример 79

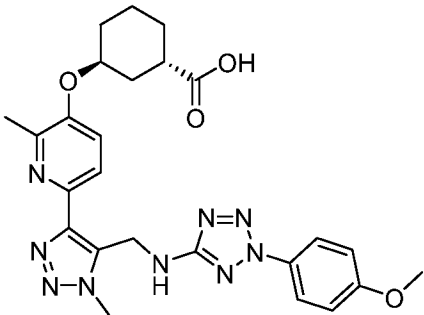
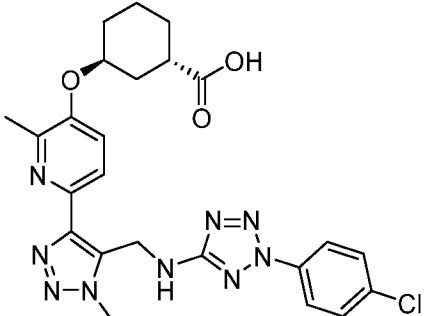
372	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-((4-пропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 454,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 - 2,73 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 3H), 1,98 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,65 (br d, $J=9,8$ Гц, 2H), 1,55 (dq, $J=14,7, 7,3$ Гц, 4H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,85 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 303 нМ.	Пример 79
373	 (1S,3S)-3-((6-(5-((2-изобутил-2H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,5$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,39 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H), 0,77 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 136 нМ.	Пример 400

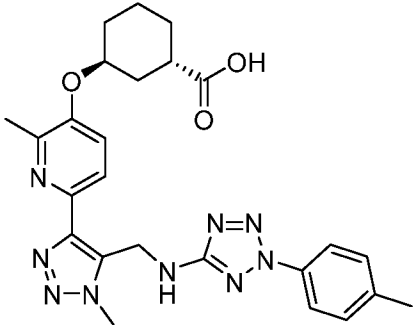
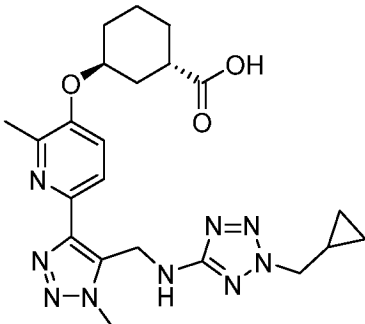
374	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((1-изобутил-1H-тетразол-5-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 455,5$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,27 (br d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,99 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 0,79 (br d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 207 нМ.	Пример 400
375	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-((4-пентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 482,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,89 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,55 (br s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90 (br t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,80 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H), 1,21 (br s, 2H), 1,13 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,86 (br t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 585 нМ.	Пример 79

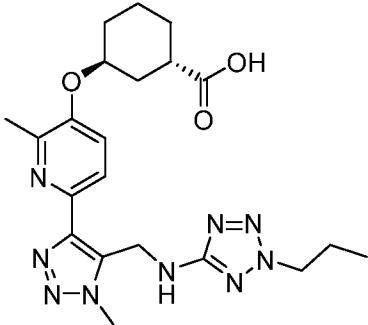
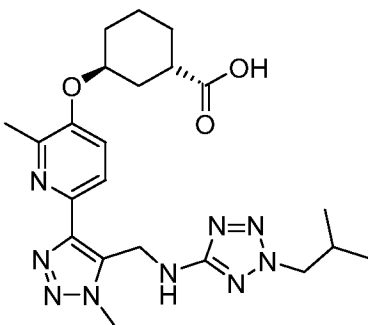
376	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-этил-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 442,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 3H), 4,39 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (br t, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,85 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,43 (m, 5H), 1,37 (t, $J=7,3$ Гц, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 2108 нМ.	Пример 388
377	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопропилметил)(2-(циклопропилметил)-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 522,5$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (br d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,04 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 0,98 (br d, $J=12,5$ Гц, 2H), 0,38 - 0,25 (m, 4H), 0,15 (br s, 2H), -0,08 (q, $J=4,7$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 1238 нМ.	Пример 388

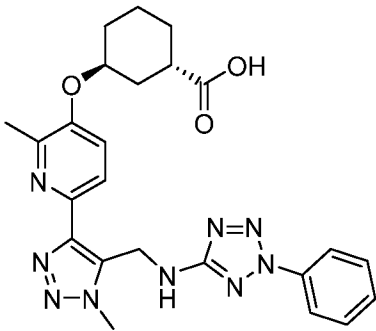
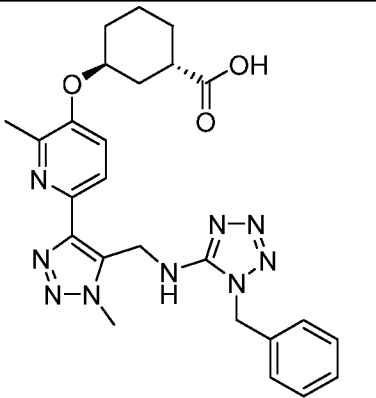
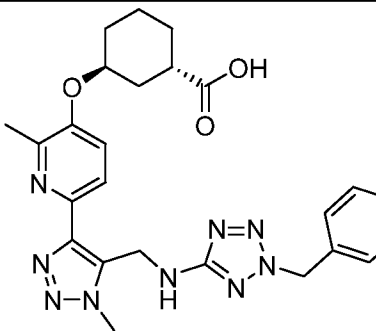
378	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-(циклопропилметил)-1H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94 (br d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (br d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br d, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,03 (br s, 1H), 0,36 (br d, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,20 (br d, $J=3,0$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 300 нМ.	Пример 388
379	 (1R,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-метоксифенил)-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 520,4$; hLPA₁ IC₅₀ = 2076 нМ.	Пример 384

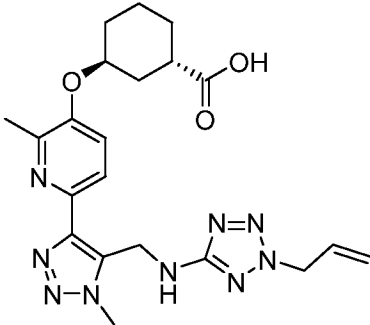
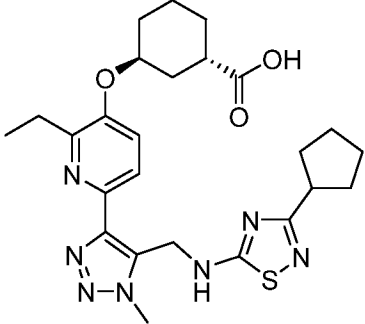
380	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(мета-толил)-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,32$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 4H), 7,19 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,85 (br d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 4H), 1,85 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 183 нМ.	Пример 384
381	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(о-толил)-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,20 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,81 (br d, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,94 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 7H), 1,65 (s, 3H), 1,63 - 1,46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 313 нМ.	Пример 384
382	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-бутил-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)цикло-гексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 470,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03 (br t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (br s, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,27 - 1,08 (m, 3H), 0,75 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 521 нМ.	Пример 388

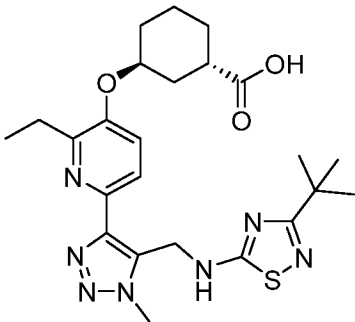
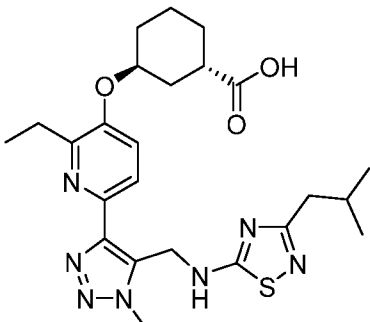
383	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-метоксифенил)-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 520,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, $J=8,9$ Гц, 3H), 4,86 (br d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 4H), 1,85 (br d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,25 (br d, $J=6,1$ Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 513 нМ.	Пример 384
384	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-(4-хлор-фенил)-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 524,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 4H), 4,93 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 41 нМ.	Пример 384

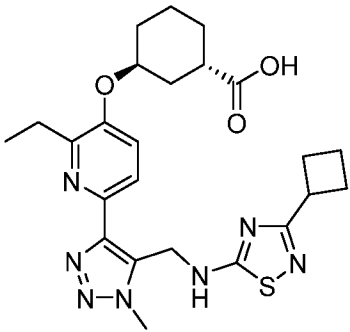
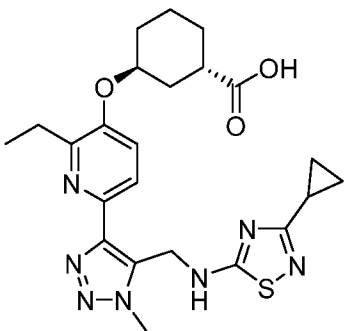
385	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-((2-(пара-толил)-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,41 (br t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,31 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,85 (br d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 (br s, 1H), 1,85 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 158 нМ.	Пример 384
386	 (1S,3S)-3-(((6-(5-((2-(циклопропилметил)-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 468,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,12 (br t, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,82 (br d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,23 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,62 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,00 (br d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (br s, 1H), 1,48 (br d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,33 - 1,12 (m, 1H), 0,54 - 0,46 (m, 2H), 0,33 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 26 нМ.	Пример 384

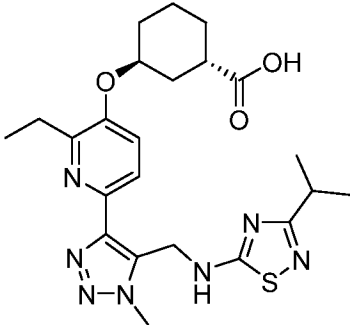
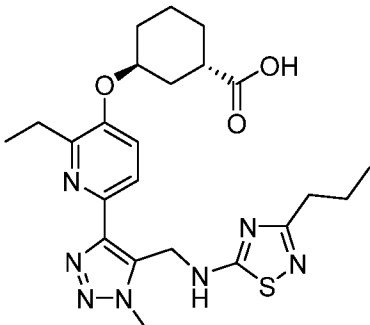
387	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-пропил-2Н-тетразол-5-ил)амино) метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 456,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,14 (br t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,84 (br d, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,34 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 2,02 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,49 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 0,78 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 285 нМ.	Пример 388
388	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-изобутил-2Н-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 469,9$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,13 (br t, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,83 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 0,80 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 43 нМ.	Пример 388

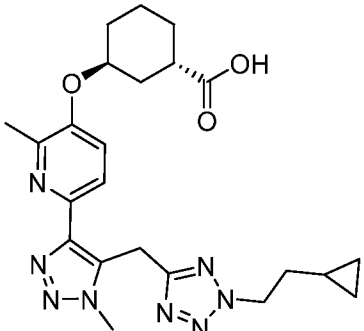
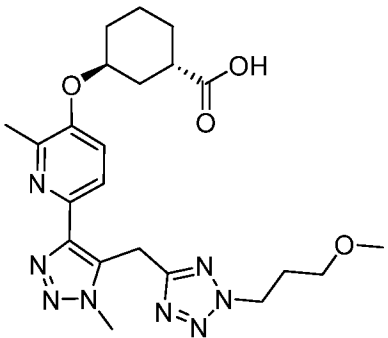
389	 (1S,3S)-3-(((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-фенил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 490,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 4,88 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87 (br d, $J=16,5$ Гц, 2H), 1,79 (br d, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,66 - 1,46 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 84 нМ.	Пример 384
390	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,18 (br d, $J=5,5$ Гц, 4H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,61 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,36 (m, 5H); hLPA₁ IC₅₀ = 375 нМ.	Пример 388
391	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-бензил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 504,1$; 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,73 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 0,07 - 0,03 (m, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 нМ.	Пример 388

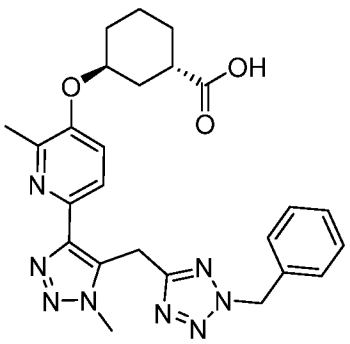
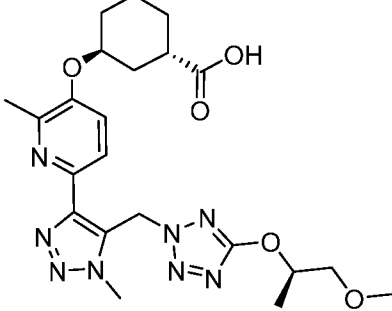
392	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-аллил-2H-тетразол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 454,2$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 5,97 (qd, $J=11,1$, 6,0 Гц, 1H), 5,27 (br d, $J=10,3$ Гц, 1H), 5,20 (br d, $J=17,1$ Гц, 1H), 5,02 (br d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=17,7$ Гц, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 167 нМ.	Пример 388
393	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклопентил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 511,9$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,12 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,01 - 2,97 (m, 1H), 2,81 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,57 - 1,49 (m, 4H), 1,20 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 35 нМ.	Пример 44

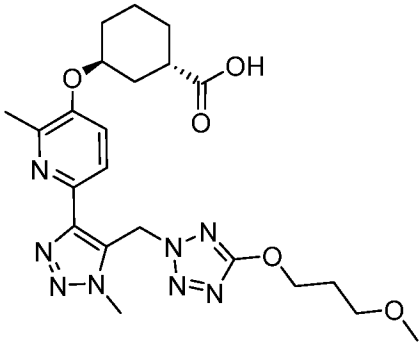
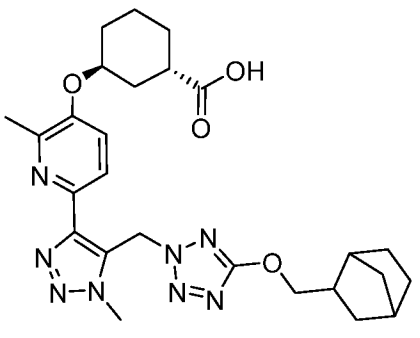
394	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-(трет-бутил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 500,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,01 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,53 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,25 - 1,19 (m, 3H), 1,19 - 1,13 (m, 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 66 нМ.	Пример 44
395	 (1S,3S)-3-(((2-этил-6-(5-(((3-изобутил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 500,3$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,10 (br d, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,80 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 3H), 0,83 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 22 нМ.	Пример 44

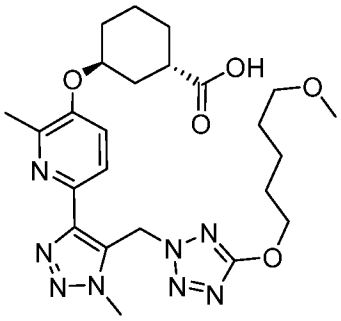
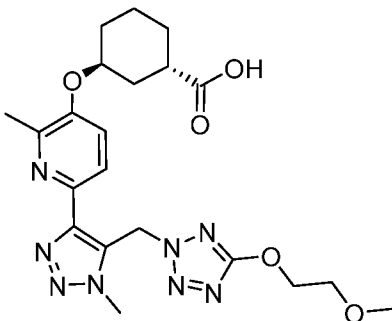
396	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклобутил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 498,04$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,14 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,82 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,61 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 нМ.	Пример 44
397	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 484,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,09 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,82 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,61 (br t, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,85 - 0,77 (m, 2H), 0,76 - 0,72 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 931 нМ.	Пример 44

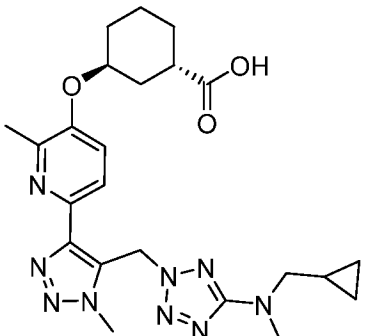
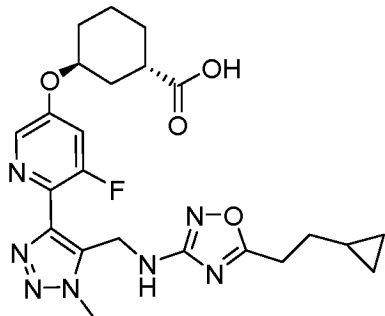
398	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((3-изопропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 486,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (br s, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,12 (br d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 3H), 2,60 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 3H), 1,48 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,14 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 59 нМ.	Пример 44
399	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((3-пропил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 486,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,11 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,81 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,60 (br t, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,01 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 6H), 1,48 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 3H), 0,85 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 73 нМ.	Пример 44

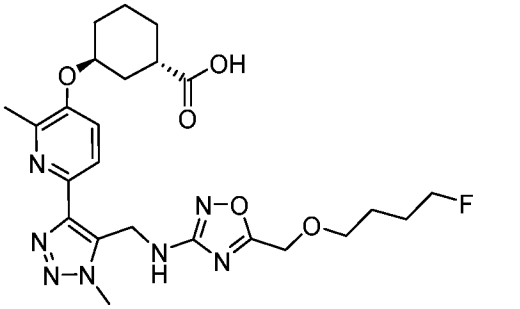
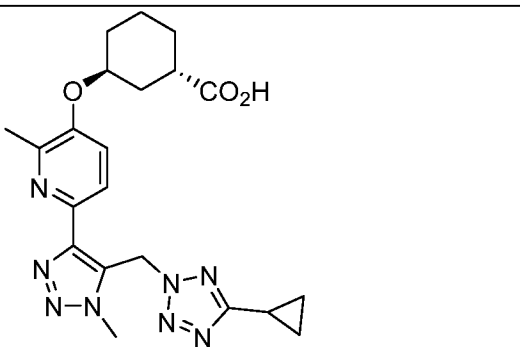
400	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[2-(2-цикло-пропилэтил)-2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 467,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,62 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 4H), 1,63 - 1,45 (m, 4H), 0,50 (br s, 1H), 0,23 - 0,19 (m, 2H), -0,16 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 128 нМ.	Пример 400
401	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[2-(3-метокси-пропил)-2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 471,4$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,59 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 3,08 (m, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,83 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,46 (br d, $J=10,9$ Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 1124 нМ.	Пример 400

402	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(2-бензил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 489,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,40 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,30 (br d, $J=3,7$ Гц, 3H), 7,20 (br s, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,82 (br d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,75 (br d, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,56 (br d, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,51 (br s, 1H), 1,46 (br s, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 47 нМ.	Пример 400
403	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-{[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]окси}-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил)метил]-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 487,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,98 - 4,82 (m, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,49 (br s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,60 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 4H), 1,24 (d, $J=6,3$ Гц, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 250 нМ.	Пример 316

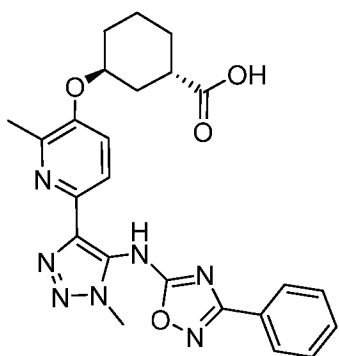
404	 (1S,3S)-3-([6-(5-{[5-(3-метокси-пропокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 487,3$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,31 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 3H), 2,60 (br t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 365 нМ.	Пример 316
405	 (1S,3S)-3-([6-(5-{[5-({бицикло[2,2,1]гептан-2-ил}метокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил]окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 523,4$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,58 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 3H), 2,23 (br s, 1H), 2,15 (br d, $J=15,5$ Гц, 2H), 1,98 (br d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1,83 (br d, $J=11,1$ Гц, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 3H), 1,46 (br d, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,39 (br s, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 3H), 1,10 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,04 (br s, 1H), 0,67 (br d, $J=7,4$ Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 47 нМ.	Пример 316

406	 (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(5-метоксипентил)окси]-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил}метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 515$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,25 (br t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,25 (br t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,57 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,42 (m, 5H), 1,41 - 1,20 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 681 нМ.	Пример 316
407	 (1S,3S)-3-{{6-[5-{{5-(2-метоксиэтокси)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил}метил}-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метилпиридин-3-ил}окси}циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 473,1$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,46 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,41 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,38 (br d, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,60 (br s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,84 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,47 (br d, $J=9,6$ Гц, 1H); hLPA₁ IC₅₀ = 142 нМ.	Пример 316

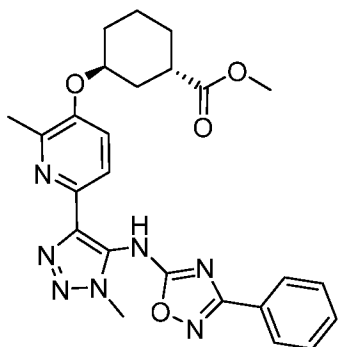
408	 (1S,3S)-3-((6-([5-((5-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-метилпиридин-3-ил}окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 482,1$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,17 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (br d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 0,99 (br s, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,17 (br d, $J=4,6$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 339 нМ.	Пример 362
409	 (1S,3S)-3-(((6-((5-((5-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 486$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,57 (br d, $J=11,9$ Гц, 1H), 7,17 (br t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,62 (br d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,73 (br t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 4H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,36 (br d, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,01 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 1920 нМ.	Пример 42

410	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((4-фторбутокс)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 518,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,78 (br d, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,54 (br t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,62 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 5H), 1,88 - 1,64 (m, 9H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -218,68 (s, 1F); hLPA₁ IC₅₀ = 43 нМ.	Примеры 42
412	 (1S,3S)-3-((6-(5-((5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M + H]^+ = 439,2$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,47 - 6,34 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,46 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (tt, $J=8,6$, 4,7 Гц, 1H), 1,88 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,64 - 1,39 (m, 4H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,82 (t, $J=3,4$ Гц, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 384 нМ.	Примеры 105, 106

Пример 411. (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2 TFA



411A. Метил(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 2 TFA



К раствору промежуточного соединения 18 (20 мг, 0,058 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 5-хлор-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (10 мг, 0,058 ммоль), $Zn(OAc)_2$ (6 мг, 0,035 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (3,7 мг, 6,37 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ - $CHCl_3$ аддукт (3 мг, 2,90 мкмоль) и K_2CO_3 (16 мг, 0,116 ммоль). Реакционный сосуд опустошали и снова заполняли Ag (3×). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мк, 30 × 100 мм; подвижная фаза А: 10% MeCN- 90% H_2O - 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeCN- 10% H_2O - 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием с получением указанного соединения (4 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. LCMS, $[M+H]^+ = 490,2$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,88 - 7,82 (m, 3H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,74 - 1,52 (m, 4H).

Пример 411

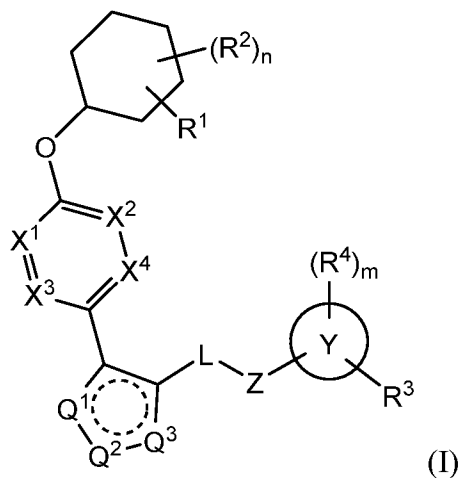
Указанное соединение (3,1 мг, 79% выход, белое твердое вещество) получали из соединения 411A согласно процедуре, описанной для синтеза соединения примера 275. LCMS, $[M+H]^+ = 476,1$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 - 7,82 (m, 3H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,73 - 1,57 (m, 4H). hLPA₁ IC₅₀ = 1440 нМ.

Другие признаки настоящего изобретения должны стать очевидными в ходе вышеуказанных описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены только для иллюстрации настоящего изобретения и не предполагают их ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без

отклонения от сущности или его необходимых атрибутов. Настоящее изобретение включает в себя все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в данном документе. Предполагается, что любое и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть охвачены совместно с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также предполагается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его независимый вариант осуществления. Помимо этого, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления подлежит комбинированию с любым и со всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

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

один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой NR^6 , а другие два представляют собой N; и пунктирное кольцо означает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

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

кольцо Y представляет собой 5-членный гетероарил или 5-членный гетероцикл, каждый из которых независимо содержит один атом азота и по меньшей мере один другой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

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, амина, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминал, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил или галогеналкокси;

n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина, 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, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ гетероалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, гетероарилалкил, 3-8-членный карбоциклл, замещенный 0 - 1 =CH₂, карбоциклилалкил, 4-8-членный гетероциклл или гетероциклилалкил; причем алкил, гетероалкил, арил, гетероарил, карбоциклл, гетероциклл и R^a, сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 5 R^d;

R^a выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксилалкила, галогеналкоксилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила 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 4-7-членный гетероциклл;

R^d каждый независимо выбран из R^a, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксилалкокси, галогеналкиламино, алкоксилалкиламино, галогеналкоксилалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амино, оксо, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -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, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b и -NR^bC(NR^b)NR^cR^c; или альтернативно один или два R^d на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклиле или гетероциклиле, взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями;

R⁴ каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, циано, -C(O)NH₂, -C(O)NR^{12a}R^{12b}, C(O)OR^{12a}, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкоксилалкил, C₁₋₄ алкокси, оксо (=O) или имино (=NH); или альтернативно R³ и R⁴, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклильный или гетероциклильный фрагмент;

m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R⁵ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, амино, C₁₋₆ алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил, алкокси или галогеналкокси;

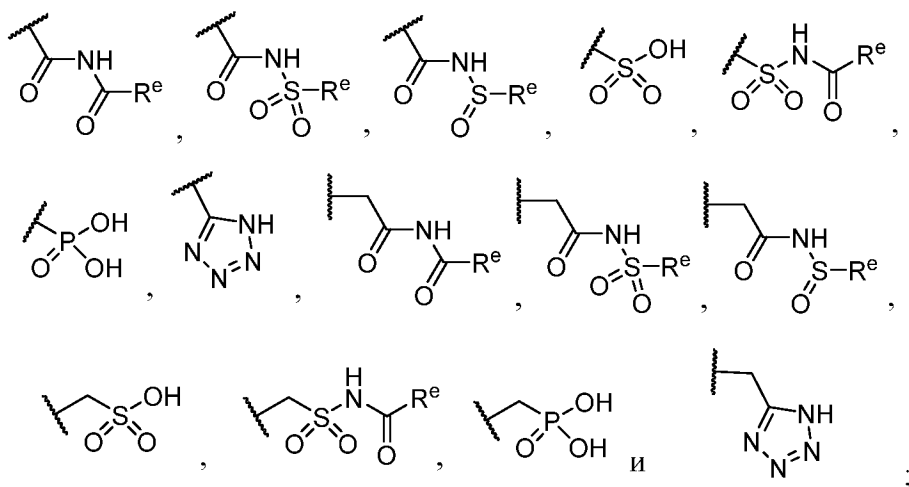
R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

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

R^{8a} представляет собой водород, галоген, 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;

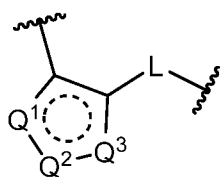
R^{10} представляет собой водород или C_{1-10} алкил;

R^{11a} и R^{11b} каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

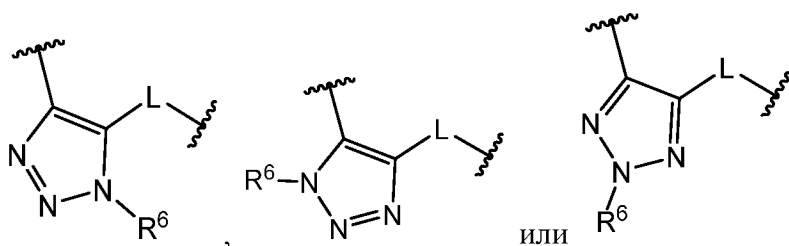
R^{12a} представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^{12b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

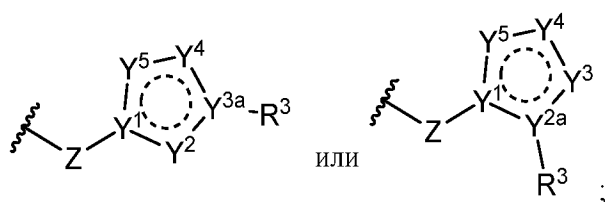
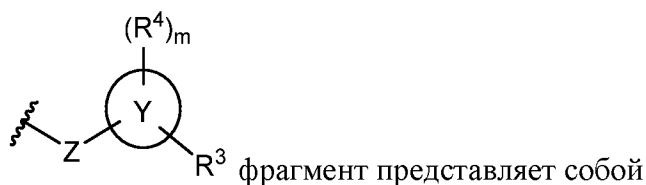
2. Соединение по п. 1, где



фрагмент представляет собой



3. Соединение по пп. 1 или 2, где



Y^1 , Y^{2a} и Y^{3a} каждый независимо выбран из С или N; и пунктирное кольцо означает необязательные связи;

Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из С, CR^{4a} , N, NR^{4b} , S или O; при условии, что (1) по меньшей мере один из (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой N или NR^{4b} и (2) по меньшей мере один из (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой С или CR^{4a} ;

R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, оксо, имино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{1-4} алкокси; и

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где

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

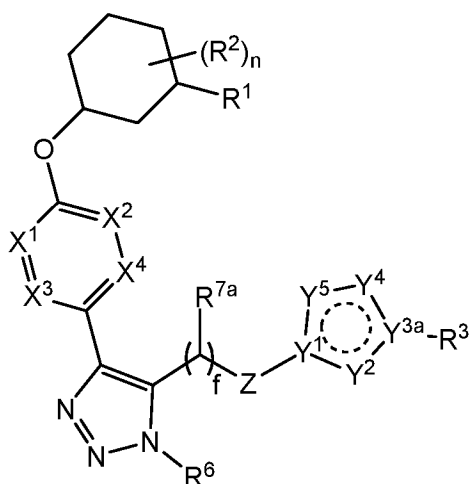
R^a выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

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

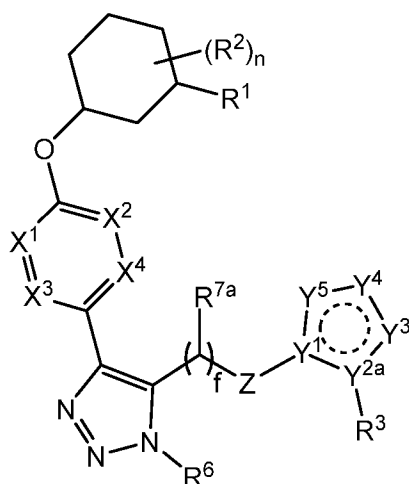
R^c каждый независимо представляет собой R^b ; или альтернативно два R^c , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл;

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, гетероарилалкилокси, 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 R^d присоединен, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, которое представлено формулой (IIa) или (IIb):



(IIa) или



(IIb),

Y^1 , Y^{2a} и Y^{3a} каждый независимо выбран из C или N;

Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из C, CR^{4a} , N, NR^{4b} , S или O; при условии, что по меньшей мере один из (Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5) или по меньшей мере один из (Y^1 , Y^{2a} , Y^3 , Y^4 и Y^5) представляет собой N или NR^{4b} ; и пунктирное кольцо означает необязательные связи;

R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил, C_{1-4} алкокси, оксо или имино; или альтернативно, R^3 и R^{4a} , взятые вместе с атомами, к которым присоединены, образуют карбоциклильный или гетероциклильный фрагмент;

R^{12a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{12b} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{7a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил, алкокси или галогеналкокси;

f представляет собой целое число 0, 1 или 2;

Z представляет собой CH_2 или NR^{8b} ; при условии, что если Z представляет собой NR^{8b} , Y^1 представляет собой C ;

n представляет собой 0 или 1;

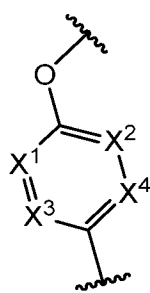
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^1 , R^2 , n , R^3 , R^{8b} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены в любом из пп. 1 - 4.

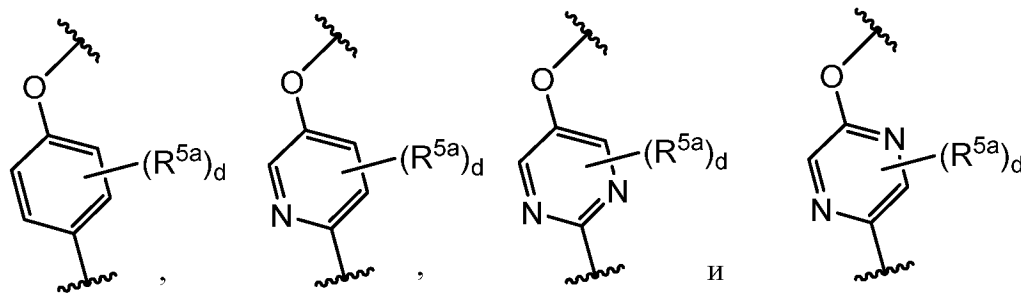
6. Соединение по п. 5, где X^1 представляет собой CR^5 , причем R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

7. Соединение по пп. 5 или 6, где X^3 представляет собой N .

8. Соединение по пп. 5 или 6, где



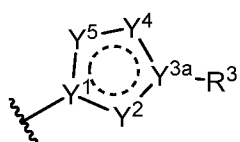
фрагмент выбран из



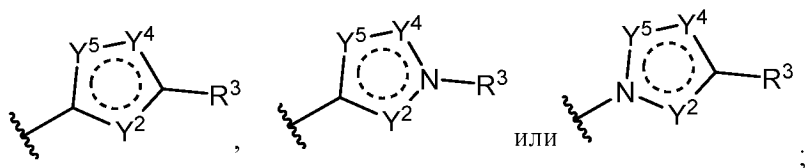
R^{5a} каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил, алкокси или галогеналкокси; и

d представляет собой целое число 0, 1 или 2.

9. Соединение по любому из пп. 5 - 8, где

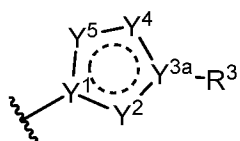


фрагмент представляет собой

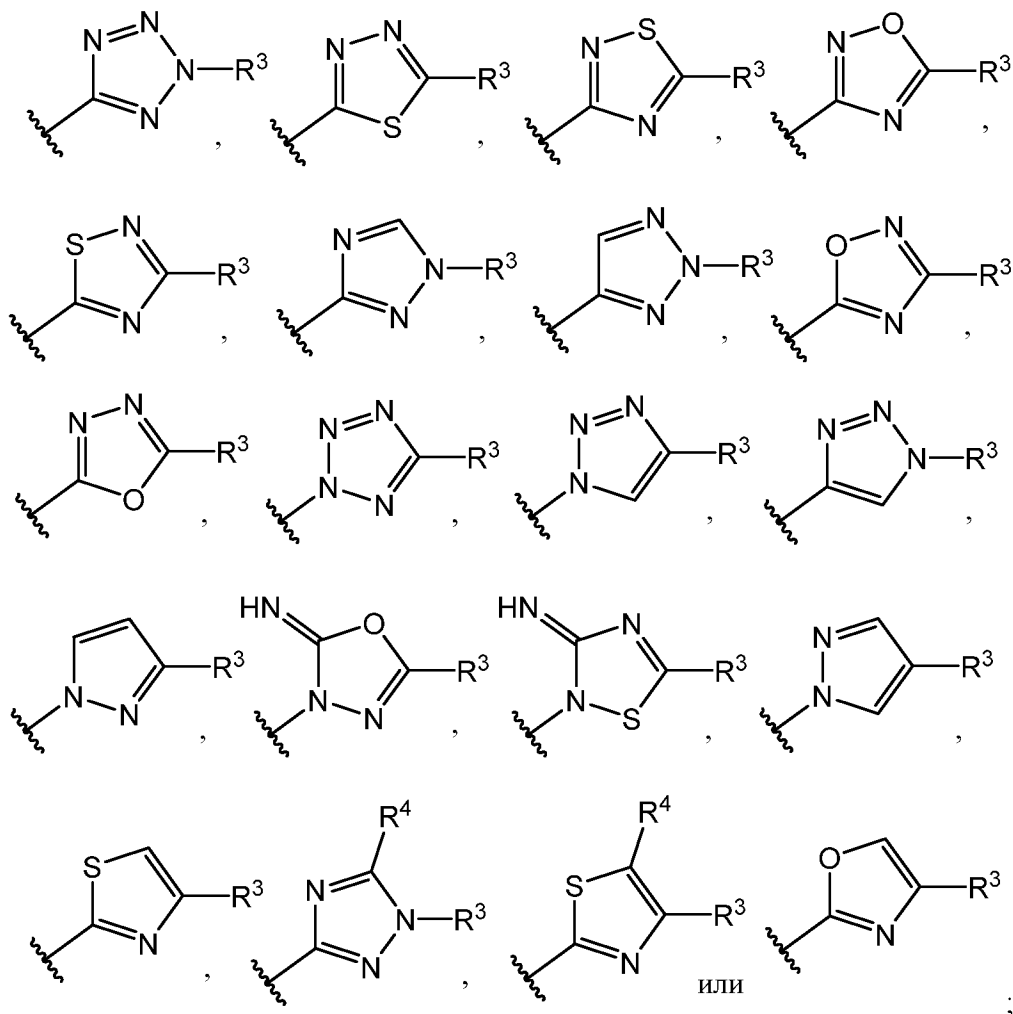


Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, CR^{4a} , N, O или S.

10. Соединение по п. 9, где



фрагмент представляет собой



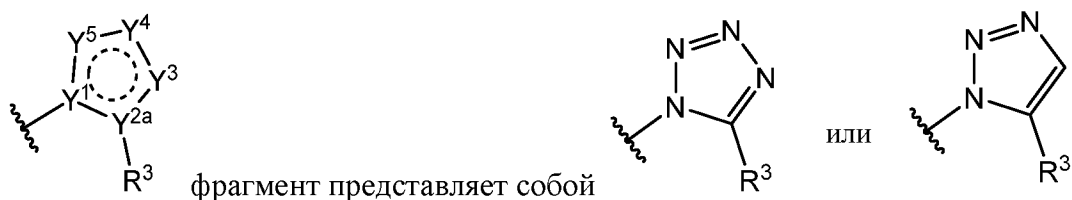
R^4 представляет собой метил, Cl или F.

11. Соединение по любому из пп. 5 - 8, где



Y^3 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, N, O или S.

12. Соединение по п. 11, где



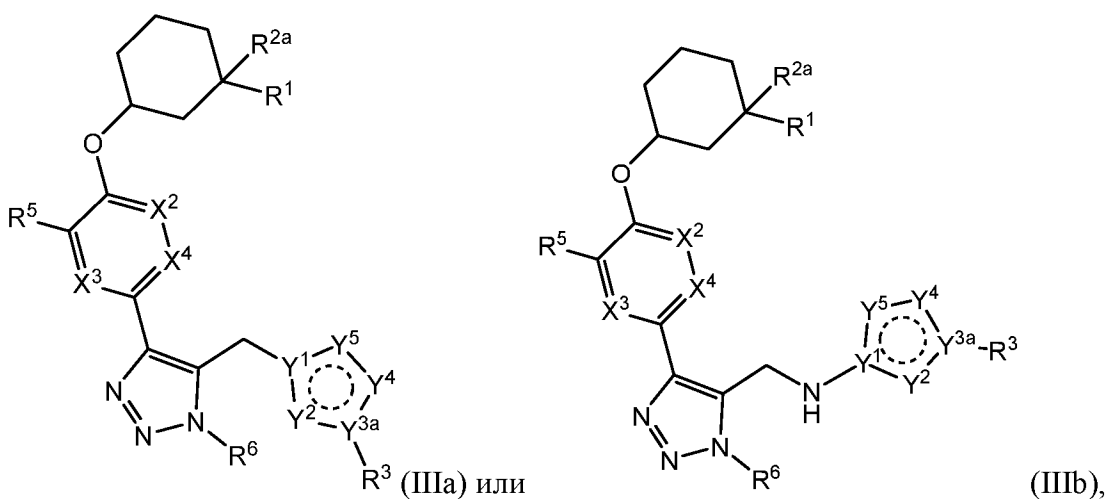
13. Соединение по любому из пп. 5 - 12, где



14. Соединение по любому из пп. 5 - 13, где R^{7a} представляет собой водород.

15. Соединение по любому из пп. 5 - 14, где R^1 представляет собой CO_2H .

16. Соединение по любому из пп. 1 - 15, которое представлено формулой (IIIa) или (IIIb):



Y^1 и Y^{3a} каждый независимо выбран из C или N;

Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо выбран из C, CR^{4a} , N, S или O; при условии, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 , Y^{3a} , Y^4 и Y^5 представляет собой N или NR^{4b} ; и пунктирное кольцо означает необязательные связи, образующие ароматическое кольцо;

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

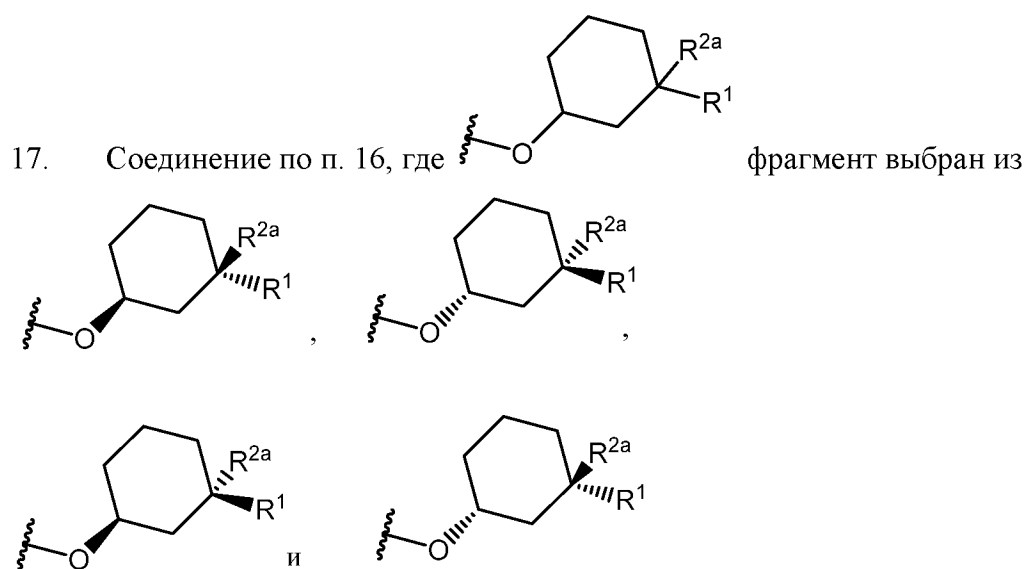
R^{4a} каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$, $C(O)OR$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксиалкил или C_{1-4} алкокси;

R^{4b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

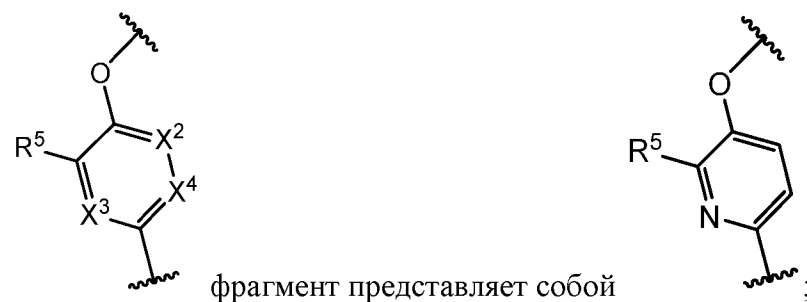
R^6 представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^1 , R^3 , X^2 , X^3 и X^4 определены в любом из пп. 1 - 15.



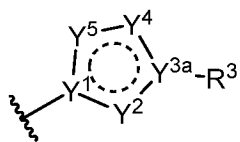
18. Соединение по пп. 16 или 17, где R^1 представляет собой CO_2H .

19. Соединение по любому из пп. 16 - 18, где

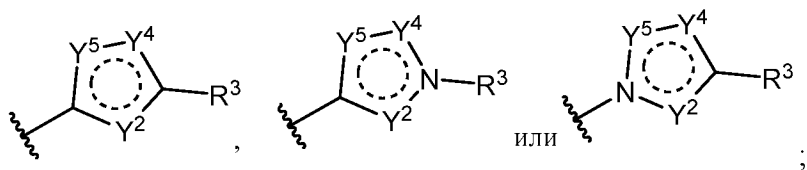


R^5 представляет собой водород, метил или этил.

20. Соединение по любому из пп. 16 - 19, где

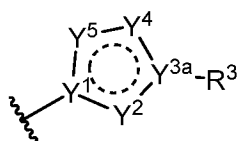


фрагмент представляет собой

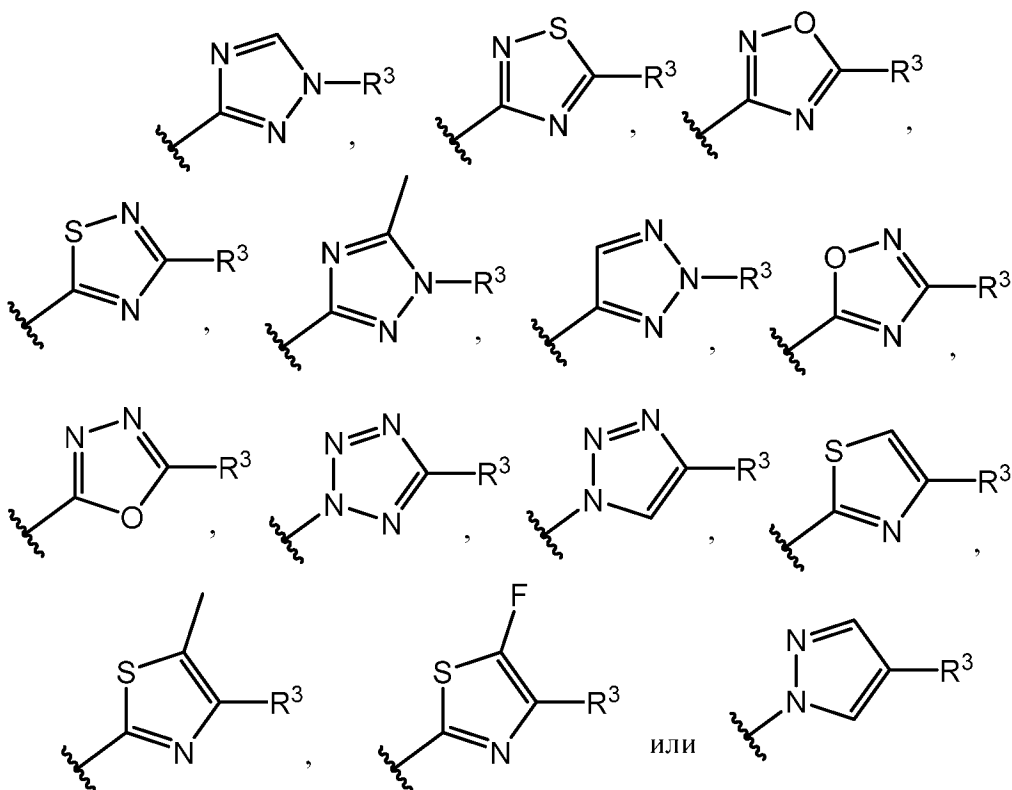


Y^2 , Y^4 и Y^5 каждый независимо представляет собой C, N, O или S.

21. Соединение по п. 20, где



фрагмент представляет собой



22. Соединение по любому из пп. 16 - 21, где

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} галогеналкил, C_{1-6} гетероалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, гетероарилалкил, 3-8-членный карбоцикл, карбоциклалкил, 4-8-членный гетероцикл или гетероциклалкил; где алкил,

гетероалкил, арил, гетероарил, карбоциклл, гетероциклл и R^a , сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 5 R^d ;

R^a выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксилалкила, галогеналкоксилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклла, карбоцикллалкила, гетероциклла и гетероцикллалкила;

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 4-7-членный гетероциклл;

R^d каждый независимо выбран из R^a , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероцикллокси, галогеналкокси, алкоксилалкокси, галогеналкиламино, алкоксилалкиламино, галогеналкоксилалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, амино, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$ и $-NR^cR^c$; или альтернативно один или два R^d на алкиле, гетероалкиле, ариле, гетероариле, карбоциклле или гетероциклле, взятые вместе с атомами, к которым R^d присоединен, образуют циклический фрагмент или фрагмент с мостиковыми связями.

23. Соединение по любому из пп. 16 - 22, где

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} дейтерированный алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-S-(C_{1-6}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклл, фенил, (5 или 6-членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-(C_{1-3}$ алкилен)-(4-6-членный гетероциклл), $-O-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O-(4-6-членный гетероциклл)$, $-O-фенил$, $-O-(5$ или 6-членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S), $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил), $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-(фенил), $-NH-(C_{1-6}$ алкил), $-NH-(C_{1-6}$ галогеналкил), $-NH-фенил$, $-NH-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-(C₃₋₆ циклоалкил) и $-N(C_{1-6}$ алкил)₂; и алкил, алкилен, циклоалкил, фенил, гетероциклл и гетероарил, сам по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0 - 3 R^d ; и

R^d представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклл;

R^{4a} представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкоксилалкил или C_{1-4} алкокси; и

R^{4b} представляет собой водород.

24. Соединение по п. 1, которое выбрано из любого из примеров, представленных в описании, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1 - 24 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

26. Соединение по любому из пп. 1 - 24 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии.

27. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1 - 24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения при лечении заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора лизофосфатидной кислоты 1 (LPA₁).

28. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 27, при котором заболевание, нарушение или состояние представляет собой патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз или воспалительные нарушения.

29. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 28, при котором патологический фиброз является фиброзом легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз или поджелудочной железы.

30. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 27, при котором заболевание, нарушение или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

31. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 28, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполовой системы, органов головы, почки, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, органов шеи, слизистой оболочки ротовой или носовой полости, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстого кишечника, желудка, яичка или щитовидной железы.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов 1 - 24 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения при лечении фиброза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.

33. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или композиция для применения по п. 32, при котором фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

34. Соединение по любому из пп. 1 - 24 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения при лечении легочного фиброза (идиопатического легочного фиброза), астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), почечного фиброза, острого почечного повреждения, хронического заболевания почек, печеночного фиброза (неалкогольного стеатогепатита), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, рака кишечника, рака органов головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза, раковой боли, опухолевого метастазиса, отторжения трансплантированного органа, склеродермии, глазного фиброза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеноза сосудов, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.