

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037585

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.19

(21) Номер заявки
201892710

(22) Дата подачи заявки
2017.06.20

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КАРБАМОИЛОКСИМЕТИЛТРИАЗОЛЦИКЛОГЕКСИЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ LPA

(31) 62/352,792

(32) 2016.06.21

(33) US

(43) 2019.05.31

(86) PCT/US2017/038216

(87) WO 2017/223016 2017.12.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Чэн Питер Тай Вах, Кальтенбах
Роберт Ф. III, Ли Цзюнь, Ши Цзюнь,
Ши Янь, Тао Шивэй, Чжан Хао
(US), Дханусу Суреш, Селвакумар
Кумаравел, Реддигунта Рамеш Бабу
(IN), Уолкер Стивен Дж., Кеннеди
Лоуренс Дж., Корте Джеймс Р., Фан
Тяньань, Джусуф Сутьяно (US)

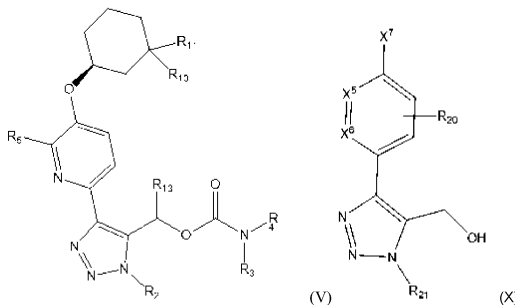
(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М., Дементьев В.Н., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М.
(RU)

(56) MANICKAM BAKTHADOSS ET AL.:
"Synthesis of highly diversified 1,2,3-triazole
derivatives via domino [3+2] azide cycloaddition and
denitration reaction sequence", RSC ADVANCES:
AN INTERNATIONAL JOURNAL TO FURTHER
THE CHEMICAL SCIENCES, vol. 5, no. 113,
1 January 2015 (2015-01-01), pages 93447-93451,
XP055393892, GB, ISSN: 2046-2069, DOI:
10.1039/C5RA14195H, Table 1, compound 3b-j,
wherein R is 4-Cl;

WO-A1-2014001279
US-A1-2012115844
EP-A2-0433842
WO-A2-2011041694
US-A1-2014031353
US-A1-2014329871

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (V) или (X):



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам и пролекарствам, где заместители определены в формуле изобретения. Соединения представляют собой селективные ингибиторы рецептора LPA и могут использоваться для лечения фиброза.

B1

037585

037585 B1

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 или профилактики 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., Ha, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al., *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначают как LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5 и LPA6 (Choi, J.W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2010, 50, 157-186).

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 производятся 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, аутоксин (lysoPLD/NPP2), может представлять собой продукт онкогена, так как многие типы опухолей вызывают повышение аутоксина (Brindley, D., J. Cell Biochem. 2004, 92, 900-12). Сообщалось о концентрациях LPA в плазме и сыворотке человека, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа человека (BALF), включая в себя определения, сделанные с использованием чувствительных и специфических процедур LC/MS & 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 собой важное событие в заживлении и регенерации раны (Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Недавно LPA также была приписана антиапоптотическая активность, а также недавно сообщалось, 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 сообщалось, что рецептор LPA1 был сверхэкспрессирован у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF). Мыши с нокаутом рецептора LPA1 также были защищены от индуцированного блеомицином легочного фиброза (Tager et al., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54).

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

В настоящем изобретении предусмотрены новые замещенные триазольные соединения, включая в себя их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть использованы в качестве антагонистов против одного или нескольких рецепторов лизофосфатидной кислоты (LPA), особенно рецептора LPA1.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы и промежуточные соединения для получения соединений согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы при лечении и/или профилактике состояний, в которых играет роль LPA.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

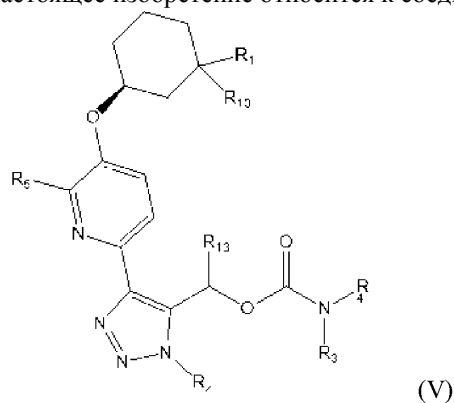
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, при котором полезно ингибирование физиологической активности LPA, например, заболеваний, в которых задействован рецептор LPA, участвует в этиологии или патологии заболевания или иным образом связан по меньшей мере с одним симптомом заболевания.

Заболевания включают фиброз 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.) и инвазивные метастазы раковой клетки и т.п.], воспалительных заболеваний (псориаз, нефропатия, пневмония и т.п.), заболеваний желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальная секреция поджелудочной железы и т.п.), заболеваний почек, связанного с мочевыводящим трактом заболевания (доброкачественная гиперплазия предстательной железы или симптомы, связанные с невропатическим заболеванием мочевого пузыря или 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 (возрастной макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрующей операции глаукомы и т.п.).

Подробное описание настоящего изобретения

I. Соединения по настоящему изобретению

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V)



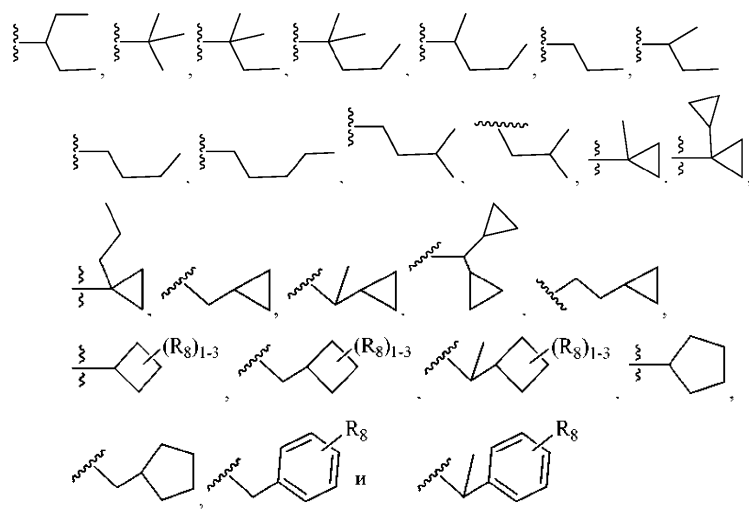
или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам и пролекарствам, где

R₂ независимо выбран из CH₃ и CD₃;

R₁₃ независимо выбран из H и CH₃;

R₃ независимо выбран из H и CH₃;

R₄ независимо выбран из



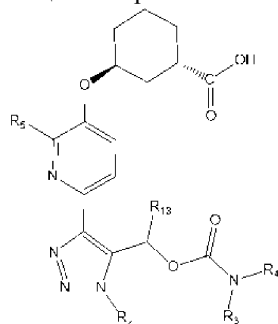
R_5 независимо выбран из H, F и C_{1-4} алкила;

R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN и C_{1-4} алкила;

R_{10} независимо выбран из H, D и F;

R_{11} независимо выбран из $-C(=O)OH$ и $-C(=O)NHSO_2Me$.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VI)



(VI)

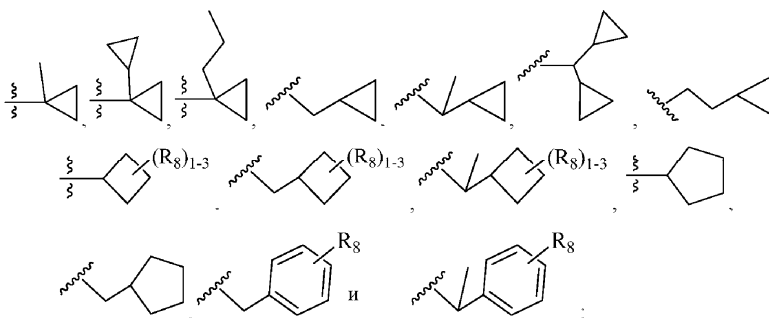
или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам и пролекарствам, где

R_2 независимо выбран из CH_3 и CD_3 ;

R_{13} независимо выбран из H и CH_3 ;

R_3 независимо выбран из H и CH_3 ;

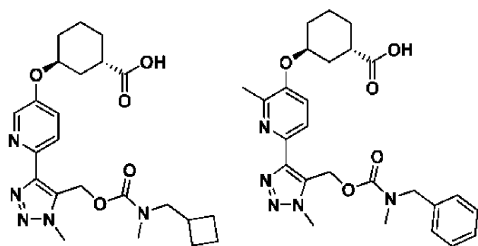
R_4 независимо выбран из



R_5 независимо выбран из H и CH_3 ;

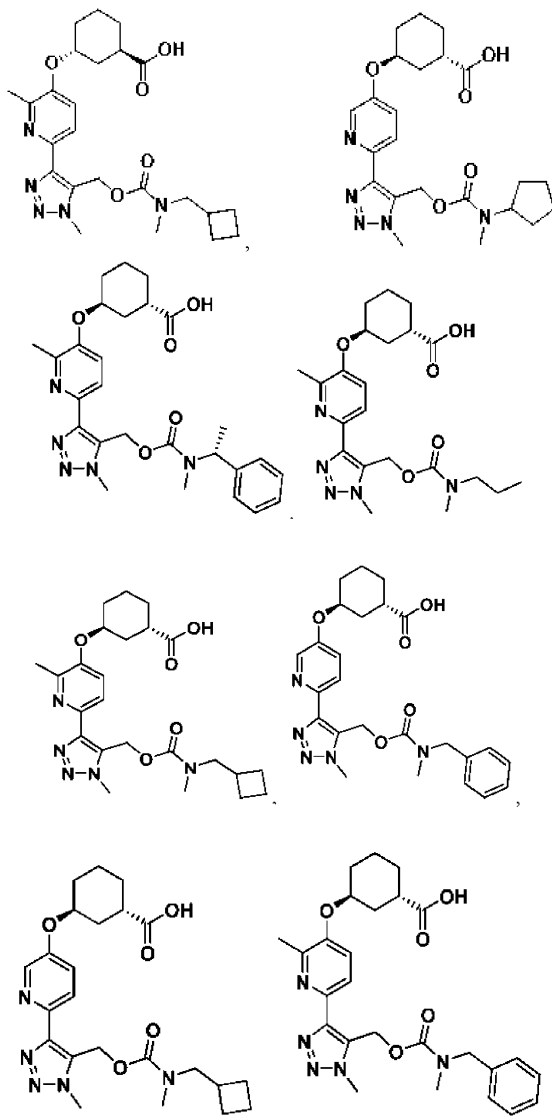
R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN и C_{1-4} алкила.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает соединение, выбранное из группы:



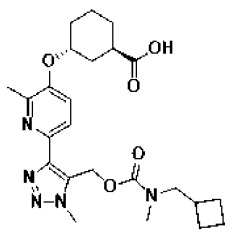
или его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает соединение, выбранное из группы:



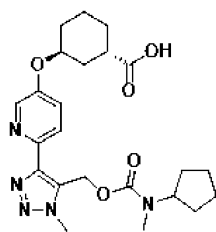
или его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение, которое характеризуется формулой



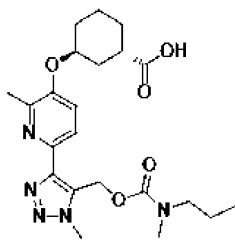
его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает соединение, которое характеризуется формулой



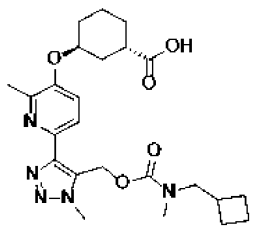
его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение соединение, которое характеризуется формулой



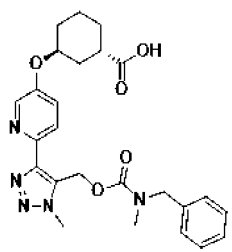
его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение, которое характеризуется формулой



его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя соединение, которое характеризуется формулой



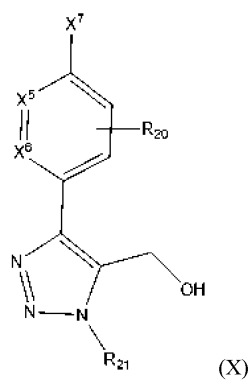
его энантиомер, диастереомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения представляет собой натриевую соль.

В настоящем описании предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любого перечня подгруппы соединений, проиллюстрированных в настоящей описании.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя соединения формулы (X)



или его энантиомер, диастереомер или стереоизомер, где

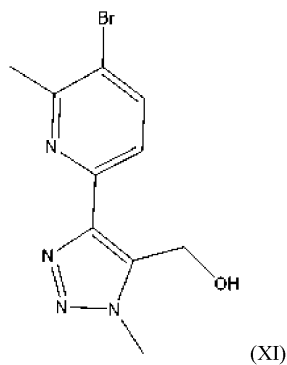
R_{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила или H;

R_{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила или H;

X^5 и X^6 независимо выбраны из CH или N;

X^7 выбран из Cl, Br или F.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя соединения формулы (XI)



или их энантиомер, диастереомер или стереоизомер.

Согласно другому аспекту соединение выбрано из списка:

- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (1)
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (2)
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (3)
- транс*-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (4)
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота (5)
- (1R,3R)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота (6)
- (1-метил-4-(4-(((1S,3S)-3-((метилсульфонил)карбамоил)циклогексил)окси)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-циклопентил(метил)карбамат (7)
- Нет названий для (8) и (9)
- (1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота (10)
- 3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (11)
- (1S,3S)-3-(4-(5-(1-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (12)
- 3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (13)
- (4-(5-(((1S,3S)-3-карбамоилциклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат (14)

- (4-(5-(((1S,3S)-3-цианоциклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат (15)
- (4-(5-(((1S,3S)-3-(1H-тетразол-5-ил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат (16)
- (1-метил-4-(6-метил-5-(((1S,3S)-3-((метилсульфонил)карбамоил)циклогексил)-окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат (17)
- 3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (18),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((R)-1-фенилэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (19),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклобутилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (20),
- (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил((R)-1-фенилэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (21),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (22),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (23),
- (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (24),
- (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (25),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (26),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (27),
- (1S,3S)-3-(2-фтор-4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (28),
- (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (29),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (30),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (31),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (32),

- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (33),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (34),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-хлорбензил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (35),
- (1S,3S)-3-(4-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (36),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (37),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (38),
- (1S,3S)-3-(2-метил-4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (39),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (40),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (41),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (42),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (43),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (44),
- (1S,3S)-3-(4-(5-((((1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (45),
- (1S,3S)-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (46),
- (1S,3S)-3-(2-фтор-4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (47),
- (1S,3S)-3-(4-(5-((((1-циклобутилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1) (48),
- (1S,3S)-3-(4-(5-((((1-циклобутилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2) (49),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (50),

(1S,3S)-3-(4-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксициклогексан-1-карбоновая кислота (51),

(1S,3S)-3-(4-(5-((((S)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (52),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((изобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (53),

(1S,3S)-3-(4-(5-((((1-циклобутилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (54),

(1S,3S)-3-(4-(5-((((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (55),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (56),

(1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (57),

(1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (58),

(1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (59),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (60),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (61),

(1R,3R)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (62),

(1R,3R)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (63),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (64),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (65),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксициклогексан-1-карбоновая кислота (66),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклобутилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксикиклогексан-1-карбоновая кислота (67),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((втор-бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (68),

(3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая-1-d кислота (69),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (70),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((изопентил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (71),

(1-метил-4-(4-(((1R,3R)-3-((метилсульфонил)карбамоил)циклогексил)окси)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-циклопентил(метил)карбамат (72),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (73),

(1S,3S)-3-(4-(5-(((дициклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота (74),

(1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (75),

(1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (76),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (77),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (78),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(1-метилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (79),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((дициклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота (80),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (81, 82),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота (83),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота (84),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-метилциклопропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (85),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((дициклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота (86),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (87),

рац)-*транс*-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (88),

транс-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (89),

транс-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (90),

транс-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (91),

цис-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (92),

цис-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклопентан-1-карбоновая кислота (93),

(1S,3S)-3-(4-(5-(1-((циклопентил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксид)циклогексан-1-карбоновая кислота (94),

цис-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (энантиомер А, 95),

цис-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (энантиомер В, 96),

(1R,3R)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (97),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторбензил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (98),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклобутилпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (99),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-фенилциклопропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (100),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3,3,3-трифторпропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (101),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (102),

- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(фенэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (103),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (104),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (105),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-диметилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (энантиомер A, 106)
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-диметилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (энантиомер B, 107),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (108),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (109),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (110),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (111),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (112),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (113),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил-d3)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (114),
- (3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая-1-d кислота (115),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((изобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (116),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (117),

- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-2-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (118),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((этил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (119),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-3-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (120),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиримидин-2-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (121),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-4-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (122),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиразин-2-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (123),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (124),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(морфоллин-3-илметил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (125),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (126),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(этил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (127),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((этил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (128),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изопропилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (129),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изобутилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (130),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (131),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклобутил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (132),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (133),

- (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (134),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[3.4]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (135),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (136),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (137),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопропил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (138),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (139),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (140),
- (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота; *цис*-изомер в результате эпимеризации на завершающей стадии гидролиза сложного эфира (141),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (142),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (143),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (144),
- (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (145),
- (1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(спиро[2.3]гексан-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (*цис*-изомер в результате эпимеризации на завершающей стадии гидролиза сложного эфира) (146),
- (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (147),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (148),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((октагидроциклопента[b]пиррол-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (149),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(циклопропилметил)пирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (150),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изобутилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (151),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-этилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (152),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изобутилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (153),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (154),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (155),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (156),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-метилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (157),

(1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)окси)-метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (158),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (159),

(1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (*цис*-изомер в результате эимеризации на завершающей стадии гидролиза сложного эфира) (160),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилпиперидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (161),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (162),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изопропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (163),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (164),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-этилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (165),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-пропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (166),

(1S,3S)-3-((6-(5-((-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (167),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (168),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-фенилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (169),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((*трет*-бутил-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (170),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (171),

(1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3-метилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)окси)-метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (*цис*-изомер в результате эпимеризации на завершающей стадии гидролиза) (172),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (173),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (174),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[3.4]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (175),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (176),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3-метилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (177),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (178),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(спиро[2.3]гексан-5-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (179),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (180),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (181),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (182),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(спиро[2.3]гексан-5-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (183),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-диметилциклопропил)метил)(метил)карбамоил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (184),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-диметилциклопропил)метил)(метил)карбамоил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (185),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-дифторциклопропил)метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров) (186),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фтор-3-метилбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (187),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фтор-3-метилбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (188),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-фторциклобутил)метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (189),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (190),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (191),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (192),

(1R,3R)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (193),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (194),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (195),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (196),

(1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((изобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (197),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (198),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (199),

(1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (200),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (201),

(1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((этил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (202),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (203),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (204),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (205),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (206),

(1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (207),

(1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (208),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (209),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (210),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (211),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (212),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (213),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (214),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (215),

(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (216),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (219),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метил- пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (220),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (221),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (222),

(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(пентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (223),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((изобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (224),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (225),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (226),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (227),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (228),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (229),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((3-фторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (230),

(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(неопентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (231),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((2-фтор-2-метилпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (232),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((1-фторциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (233),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((1-фторциклопентил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (234),

(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (235),

(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(((1S,2S)-2-метил-циклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (236),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (237),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (238),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (239),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (240),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (241),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-((метил(пропил)карбамоил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат (242),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклопентил-(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (243),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((бензил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (244),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((изобутил-(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (245),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-((пирролидин-1-карбонил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат (246),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклобутил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат (247),

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((циклобутилметил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат (248),

(1S,3S)-3-((6-(5-(3-((бензил(метил)карбамоил)окси)пропил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (249),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((метил(2-пропоксиэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (250),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (251),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(((1S,2S)-2-метилциклопропил)метил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (252),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фтор-2-метилпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (253),

(1S,3S)-3-((5-(5-(((2-фторбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиазин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота; смесь диастереоизомеров (254),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота; смесь диастереоизомеров (255),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторпентил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (256),

(1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (257),

(1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(((1S,2S)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (258),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-дифторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (259),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (260),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (261),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((2-метил-циклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота; смесь диастереоизомеров (262),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((1-метилциклопропил)метил)карбамоил)-окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (263),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(неопентил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (264),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (265),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(фторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (266),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (267),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (268),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (269),

(1S,3S)-3-((2-циано-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (270),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (271),

(1S,3S)-3-((2-метокси-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (272),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (273),

(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (274),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (275),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (276),

(1S,3S)-3-((2-(дифторметил)-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (277),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (278),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (279),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (280),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (281),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (282),

(1S,3S)-3-((2-(метоксиметил)-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (283),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (284),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропил-метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (285),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (286),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (287),

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил-d3)(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (288),

(1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (289),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (290),

(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (291),

(1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (292),

(1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (293),

(1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (294).

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению обладают LPA1 IC₅₀ значениями ≤10 мкм.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению обладают LPA1 IC₅₀ значениями ≤1 мкм.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению обладают LPA1 IC₅₀ значениями ≤0,1 мкм.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению обладают LPA1 IC₅₀ значениями ≤0,05 мкм.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению обладают LPA1 IC₅₀ значениями ≤0,01 мкм.

II. Другие варианты осуществления настоящего изобретения

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой антагонист по меньшей мере одного рецептора LPA. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой антагонист LPA₁. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой антагонист LPA₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой антагонист LPA₃.

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

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

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

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

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения и/или профилактики состояния, связанного с опосредованным рецептором LPA фиброзом, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в настоящем документе термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" охватывает лечение патологического состояния у млекопитающего, особенно у человека, и предусматривает (а) ингибирование патологического состояния, т.е. прекращение развития заболевания; и/или (b) ослабление патологического состояния, т.е. обеспечение регресса состояния заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" представляет собой профилактическое лечение состояния заболевания для снижения и/или сведения к минимуму риска возникновения состояния заболевания и/или снижения риска рецидива состояния заболевания путем введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть выбраны для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического состояния заболевание по отношению к общей популяции. Для профилактического лечения состояния клинического заболевания могут присутствовать или отсутствовать. "Профилактическое" лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение для снижения или сведения к минимуму риска заболевания у пациента, у которого еще не представлено состояние клинического заболевания, тогда как вторичная профилактика определяется как сведение к минимуму или снижение риска повторения или вторичного появления того же или аналогичного клинического состояния заболевания.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его сущности или основных атрибутов. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его собственный независимый вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия

По всему описанию и формуле изобретения представленная химическая формула должна 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 при 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 документе, 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. Например, подразумевается, что "C₁-C₁₀-алкил" или "C₁₋₁₀алкил" (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, "от C₁ до C₆ алкил" или "C₁-C₆-алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов 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).

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 "C₂-C₆-алкенил" или "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) включают в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ 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 "C₂-C₆-алкинил" или "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропирил, бутирил, пентинил и гексинил.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. Например, подразумевается, что "C₁-C₆-алкокси" или "C₁₋₆алкокси" (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-.

"Гало" или "галоген" включает в себя фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). Подразумевается, что "галогеналкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими атомами галогена. 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 одним или несколькими атомами фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, подразумевается, что "C₁-C₆-галогеналкокси" или "C₁₋₆галогеналкокси" включает в себя C₁,

C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают в себя, без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. 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-.

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, циклопентил, 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".

Подразумевается, что используемые в настоящем описании "карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический остаток" означают 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 разветвлено, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический карбоциклил" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и включает в себя атомы углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензочетное, конденсированное со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, 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.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил 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). "C₆ или C₁₀ арил" или "C₆₋₁₀арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не отмечено иное, "арил", "C₆ или C₁₀ арил" или "C₆₋₁₀арил" или "ароматический остаток" могут быть незамещенными или замещенными 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.

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 "гетероциклическое кольцо" означает 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей в себя N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель в пределах определе-

ния замещения гетероциклического кольца). 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 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. При использовании термина "гетероцикл" подразумевается, что он включает в себя гетероарил.

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) связывает 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. Отмечено, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостике.

Примеры гетероциклов включают в себя, без ограничения, акридинил, азетидинил, азоксинил, 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, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолпиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолпиридинил, изоксазолил, изоксазолпиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолпиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиनाзолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолпиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спиро соединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают в себя, без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатионил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолпиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолпиридинил, тиазолпиридинил, оксазолпиридинил, имидазолпиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя, без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные кольцевые и спиро соединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

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 включает в себя атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей в себя 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 бензочетверное, каждое конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и включает в себя 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, если 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, 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 бициклической гетероциклической группы включают в себя, без ограничения, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазол, бензимидазол, 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.

Используемый в настоящем описании термин "ароматическая гетероциклическая группа", "гетероарил" или "гетероарильное кольцо" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группами, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, причем указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель в пределах определения замещения гетероциклического кольца). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е., N $\rightarrow$ O и S(O)_p) и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы.

Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать в себя по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или не ароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может содержать ноль, один, два или три заместителя. Гетероарильные группы включают в себя, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазазол, изоксазолил, пиазолил, триазазол, тетразазол, индазол, 1,2,4-тиадиазол, изотиазазол, пуринил, карбазол, бензимидазол, индолинил, бензодиоксолан и бензодиоксан.

Термин "противоион" использовали для представления отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Использование в кольцевой структуре пунктирного кольца означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Согласно изложенному термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой при условии, что сохранялись нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместитель представляет собой кето (т.е. =O), тогда два водорода на атоме заменены. Кетозаместители 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 будут 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).

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, mCPBA 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 0-3 группами R, тогда указанная группа необязательно может быть 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.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель представлен без обозначения атома, при 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.

Выражение "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании использовали по отношению к

таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах объема медицинской точки зрения, подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включает в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно 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 смеси этого; 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.

Кроме того, соединения формул (I)-(IX) могут характеризоваться пролекарственными формами. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного средства (т.е. соединения формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности 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), and 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);
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме, с получением соединений формул (I)-(IX) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным, или в таких случаях, если гидролиз возникает в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формул (I)-(IX) включают в себя C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканойлокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил (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.

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 данных соединениях. 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 модифи-

кации 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 ^{13}C и ^{14}C .

Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в 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 соединение по настоящему изобретению не содержит N-галоген, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ или $\text{S}(\text{O})\text{H}$ группы.

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 некоторых 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 отделяемые сольваты. Типичные сольваты включают в себя, без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

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 (LPA_1 , LPA_2 , LPA_3 , LPA_4 , LPA_5 , LPA_6) активирует внутриклеточные сигнальные пути для получения различных биологических ответов.

Такие лизофосфолипиды, как LPA, представляют собой минорные в количественном отношении липидные формы по сравнению с их основными фосфолипидными аналогами (например, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин). LPA играет роль биологической эффекторной молекулы и характеризуется разнообразными физиологическими действиями, такими как, без ограничения, влияние на кровяное давление, активация 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 и миграцию клеток. Эффекты LPA преимущественно опосредуются рецепторами.

Активация рецепторов LPA (LPA_1 , LPA_2 , LPA_3 , LPA_4 , LPA_5 , LPA_6) с LPA опосредует диапазон последующих сигнальных каскадов. Они включают в себя, без ограничения, активацию митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), ингибирование/активацию аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC)/мобилизацию Ca^{2+} , высвобождение арахидоновой кислоты, активацию Akt/PKB и активацию малых GTPаз, Rho, ROCK, Ras и Rac. 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 аминотерминальную киназу (JNK), MEK, легкую цепь миозина II (MLC II), ядерный фактор κB (NF- κB), 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. LPA_1 , LPA_2 и LPA_3 характеризуются высоким

сходством аминокислотной последовательности.

LPA происходит из активированных тромбоцитов, активированных адипоцитов, нейронов и других типов клеток. Сывороточный LPA производится несколькими ферментативными путями, которые включают в себя моноацилглицерин-киназу, фосфолипазу A₁, секреторную фосфолипазу A₂ и лизофосфолипазу D (lysoPLD), включая в себя аутокотаксин. В деградации 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 быстрой деградации. 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. Минорный 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, включая в себя, без ограничения, клеточную пролиферацию, активацию сывороточного элемента ответа (SRE), активацию митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), 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 семенниках, головном мозге, сердце, легких, тонком кишечнике, желудке, селезенке, тимусе и скелетных мышцах. Аналогично, ткани человека также экспрессируют LPA₁; он присутствует в головном мозге, сердце, легких, плаценте, толстом кишечнике, тонком кишечнике, предстательной железе, семенниках, яичниках, поджелудочной железе, селезенке, почках, 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 вызванные LPA клеточные сигналы. Экспрессия LPA₂ наблюдается в семенниках, почках, легких, тимусе, селезенке и желудке взрослых мышей, а также в семенниках, поджелудочной железе, предстательной железе, тимусе, селезенке и лейкоцитах периферической крови человека. Экспрессия LPA₂ активируется в различных линиях раковых клеток, и наблюдалось несколько транскрипционных вариантов LPA₂ человека с мутациями в 3'-нетранслируемой области. Нацеленное удаление LPA₂ у мышей не показало каких-либо очевидных фенотипических нарушений, но продемонстрировало значительную потерю нормальной передачи сигналов LPA (например, активацию PLC, мобилизацию Ca²⁺ 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 AC, активацию PLC, мобилизацию Ca²⁺, активацию JNK и Akt и образование стресс-волокон отсутствуют или сильно уменьшены в двойных нулевых MEF. Все эти ответы, за исключением ингибирования AC (AC ингибирование почти отменено в LPA₁(-/-) MEF), частично затрагиваются только 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, p. 531-539).

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 плеiotропную индуцированную LPA передачу сигналов, которая включает в себя активацию PLC, мобилизацию Ca²⁺, ингибирование/активацию AC и активацию MAPK. Сверхэкспрессия 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 семенниках, почках, легких, тонком кишечнике, сердце, тимусе и головном мозге у взрослых мышей. У людей она встречается в сердце, поджелудочной железе, предстательной железе, семенниках, легких, яичниках и головном мозге (лобная кора, гиппокамп и миндалин).

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 Ca²⁺ и накопление цАМФ и функциональную связь с G-белком Gs для активации AC, а также связь с другими G-белками. Ген LPA₄ экспрессируется в яичниках, поджелудочной железе, тимусе, почках и скелетных мышцах.

LPA₅ (GPR92) является представителем пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA₄. LPA₅ экспрессируется в сердце, плаценте, селезенке, головном мозге, легких 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 G12/13-Rho и экспрессируется во внутренних эпителиальных влажных корнях волос человеческих волосяных фолликулов.

Иллюстративная биологическая активность

Заживление раны.

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

При ранении поврежденные кровеносные сосуды активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты играют решающую роль в последующих процессах восстановления, выделяя биоактивные медиаторы для индукции 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 применение LPA к кожным ранам у мышей способствует процессам восстановления (закрытие раны и увеличение неэпителиальной толщины) за счет усиления пролиферации/миграции клеток, не затрагивая 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 (ECM). Возрастающее число фибробластов внутри раны и непрерывная преципитация ECM усиливают 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 производства компонентов ECM.

LPA регулирует многие важные функции фибробластов при заживлении ран, включая 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 ECM 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 была выяснена 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 связано с множеством 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 интегрин 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, сигнализирующий на последующих стадиях и параллельно с TGF β .

Было обнаружено, 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 фиброза печени. In vitro LPA индуцирует пролиферацию звезд-

чатых клеток и гепатоцитов. Эти активированные клетки представляют собой основной тип клеток, ответственный за накопление ЕСМ в печени. Кроме того, содержание LPA в плазме повышается во время индуцированного CCl_4 фиброза печени у грызунов или при вирусном фиброзе печени, вызванном вирусом гепатита С 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).

Сообщалось о повышении концентрации фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у кроликов и грызунов, получавших инъекции блеомицином (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 сердечными заболеваниями и ремоделированием миокарда. Содержание LPA в сыворотке увеличивается у пациентов после инфаркта миокарда, и LPA стимулирует пролиферацию фибробластов и производство коллагена в сердце крысы (Chen et al. *FEBS Lett.* 2006 Aug 21; 580(19):4737-45).

Легочный фиброз.

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

LPA является важным посредником при мобилизации фибробластов при легочном фиброзе. LPA и LPA_1 играют ключевую патогенную роль при легочном фиброзе. Активность хемоаттрактанта фибробластов играет важную роль в легких у пациентов с легочным фиброзом. Профибротические эффекты стимуляции LPA_1 -рецептора объясняются опосредованной рецептором LPA_1 транссудацией и увеличением мобилизации фибробластов, как профибротическими событиями. Путь LPA- LPA_1 играет роль в опосредовании миграции фибробластов и транссудации в IPF. Конечным результатом является аберрантный процесс заживления, который характеризует это фибротическое состояние.

Рецептор LPA_1 представляет собой рецептор LPA, наиболее сильно экспрессируемый на фибробластах, полученных от пациентов с IPF. Кроме того, BAL, полученная от пациентов с IPF, индуцировала хемотаксис фибробластов легких плода человека, который был блокирован двойным антагонистом рецептора LPA_1 - LPA_3 Ki16425. В экспериментальной мышинной модели индуцированного блеомицином повреждения легких было показано, что содержание LPA было высоким в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с контрольными образцами, не подвергнутыми воздействию. Нокаутные по LPA_1 мыши защищены от фиброза после воздействия блеомицином с уменьшенным накоплением фибробластов и транссудацией. У людей с IPF высокое содержание LPA наблюдалось 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 посредством пути LPA-рецептор(ы) LPA (Tager et al. *Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

Путь LPA- LPA_1 имеет решающее значение для мобилизации фибробластов и транссудации при легочном фиброзе.

Активация скрытого TGF- β с помощью интегрин $\alpha\text{v}\beta 6$ играет решающую роль в развитии повреждения легких и фиброза (Munger et al. *Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA индуцирует опосредованную $\alpha\text{v}\beta 6$ активацию TGF- β на эпителиальных клетках легких человека (Xu et al. *Am. J. Pathology*, 2009, 174, 1264-1279). Индуцированная LPA опосредуемая $\alpha\text{v}\beta 6$ активация опосредуется рецептором LPA_2 . Экспрессия рецептора LPA_2 увеличивается в эпителиальных клетках и мезенхимальных клетках в областях фиброза легких у пациентов с IPF по сравнению с нормальной человеческой легочной тканью. Путь LPA- LPA_2 способствует активации пути TGF при легочном фиброзе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые ингибируют LPA_2 , проявляют эффективность при лечении фиброза легких. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые ингибируют как LPA_1 , так и LPA_2 , проявляют улучшенную эффективность при лечении фиброза легких по сравнению с соединениями, которые ингибируют только LPA_1 или LPA_2 .

Почечный фиброз.

LPA и LPA_1 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). В животной модели почечного фиброза [односторонняя обструкция мочеточника (UUO)] было обнаружено, что почечные рецепторы LPA экспрессируются в базальных условиях с порядком экспрессии $\text{LPA}_2 > \text{LPA}_3 = \text{LPA}_1 \gg \text{LPA}_4$. Эта модель имитирует развитие почечного фиброза ускоренным образом, включая в себя воспаление почек, активацию фибробластов и накопление внеклеточного матрикса в тубулоинтерстиции. UUO значительно индуцировала экспрессию рецептора LPA_1 . Это было параллельно с производством почками LPA (увеличение в 3,3 раза) в кондиционированных средах из эксплантатов почек. Контралатеральные почки не показали значительных изменений в высвобождении LPA и экспрессии рецепторов LPA. Это показывает, что встречается предпосылка для действия LPA при фиброзе: произ-

водство лиганда (LPA) и индукция 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. Мыши UUO, обработанные антагонистом рецептора LPA Ki16425, очень напоминали профиль 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, МСТ, вызывала быстрое увеличение экспрессии профибротического цитокина CTGF. CTGF играет решающую роль в UUO-индуцированном тубулоинтерстициальном фиброзе (TIF) и участвует в профибротической активности TGFβ. Эта индукция была почти полностью подавлена путем совместной обработки антагонистом рецептора LPA Ki16425. Согласно одному аспекту профибротическая активность LPA в почках представляет собой результат прямого действия LPA на клетки почек с участием индукции CTGF.

Фиброз печени.

LPA участвует в заболеваниях и фиброзе печени. Содержание LPA в плазме и сывороточный ауто-таксин (фермент, ответственный за производство LPA) повышаются у пациентов с гепатитом и на животных моделях 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 миофибробластов в печени.

Фиброз глаза.

LPA участвует в заживлении ран в глазах. Рецепторы LPA₁ и LPA₃ обнаруживаются в нормальных эпителиальных клетках роговицы кролика, кератоцитах и эндотелиальных клетках, а также увеличивается экспрессия LPA₁ и LPA₃ в эпителиальных клетках роговицы после травмы.

LPA и его гомологи присутствуют во внутриглазной жидкости и жидкости слезной железы глаза кролика, и это содержание увеличивается в 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 миокарда.

LPA участвует в инфаркте миокарда и фиброзе миокарда. Содержание LPA в сыворотке увеличивается у пациентов после инфаркта миокарда (MI), а LPA стимулирует пролиферацию и производство коллагена (фиброз) фибробластами сердца крыс. Оба рецептора LPA₁ и LPA₃ высоко экспрессируются в ткани сердца человека.

Лечение фиброза.

Согласно одному аспекту соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или профилактики фиброза у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения фиброза органа или ткани у млекопитающего. Согласно одному аспекту предусмотрен способ предотвращения состояния фиброза у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему, характеризующемуся риском развития одного или нескольких состояний фиброза, терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному аспекту млекопитающее подвергается воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск фиброза органа или ткани. Согласно одному аспекту млекопитающее подвергается воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск развития фиброза легких, печени или почек. Согласно одному аспекту млекопитающее характеризуется генетической предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани. Согласно одному аспекту млекопитающему вводят соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль для предотвращения или сведения к минимуму рубцов после травмы. Согласно одному аспекту травма 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 повышенной мобилизацией фибробластов, и включают в себя, без ограничения, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкие, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечный и пищеварительный тракт.

Иллюстративные заболевания, нарушения или состояния, которые включают в себя фиброз, включают в себя, без ограничения: заболевания легких, связанные с фиброзом, например идиопатический фиброз легких, вторичный фиброз легких по отношению к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия, волчанка, криптогенный фиброзный альвеолит, индуцированный излучением фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), склеродермия, хроническая астма, силикоз, индуцированный асбестом легочный или плевральный фиброз, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (включая в себя индуцированный бактериальной

пневмонией, индуцированный травмой, индуцированный вирусной пневмонией, индуцированный легочным сепсисом и индуцированный аспирацией); хронические нефропатии, связанные с повреждением/фиброзом (фиброз почек), например гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, сахарный диабет, гломерулярный нефрит, фокальный сегментный гломерулярный склероз, первичная нефропатия IgA-типа, гипертония, аллотрансплантат и синдром Альпорта; фиброз желудочно-кишечного тракта, например склеродермия и индуцированный излучением фиброз желудочно-кишечного тракта; фиброз печени, например цирроз, индуцированный алкоголем фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), повреждение желчных путей, первичный билиарный цирроз, индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (например, хроническая инфекция HCV) и аутоиммунный гепатит; фиброз головы и шеи, например индуцированный излучением; рубцевание роговицы, например LASIK (лазерная кератопластика in situ), трансплантация роговицы и трабекулэктомия; 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 лечения соединением формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой солью: атеросклероз, тромбоз, сердечно-сосудистые заболевания, васкулит, образование рубцовой ткани, рестеноз, флебит, COPD (хроническая обструктивная болезнь 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 формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему с фиброзом органа или ткани или с предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани с одним или несколькими другими средствами, которые используются для лечения фиброза. 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 формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения дерматологических нарушений у млекопитающих. Используемый в настоящем документе термин "дерматологическое нарушение" относится к поражению 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 Сьогрена-Ларссона, крапивница. Согласно одному аспекту для лечения системного склероза применяют соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль.

Боль.

Поскольку LPA высвобождается после травмы ткани, LPA₁ играет важную роль в иницировании невропатической боли. LPA₁, в отличие от LPA₂ или LPA₃, экспрессируется как в спинно-мозговом ганглии (DRG), так и в задних корешках нейронов. Используя антисмысловый олигонуклеотид (AS-ODN) для LPA₁ и нулевых по LPA₁ мышей, было обнаружено, что индуцированная LPA механическая аллодиния и гипералгезия опосредуются LPA₁-зависимым образом. LPA₁ и последующая активация Rho-ROCK играют роль в иницировании передачи сигналов невропатической боли. Предварительная обработка экзоферментом *Clostridium botulinum* C3 (BoTXC3, ингибитор Rho) или Y-27632 (ингибитор ROCK) полностью отменяла аллодинию и гипералгезию у мышей с повреждением нервов. LPA также индуцировала демиелинизацию заднего корешка, что было предотвращено BoTXC3. Демиелинизацию заднего корешка путем травмы не наблюдали у нулевых по LPA₁ мышей или мышей дикого типа, получивших инъекцию AS-ODN. Передача сигналов LPA, по-видимому, индуцирует важные невропатические маркеры 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 формул (I)-(IX) 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 формул (I)-(IX) 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 рецепторы, связанные с G-белками (GPCR) LPA₁, LPA₂ и/или LPA₃, играют определенную роль в развитии нескольких видов рака. Иницирование, прогрессирование и метастазирование рака включает в себя несколько параллельных и последовательных процессов, включая в себя клеточную пролиферацию и рост, выживание и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение чужеродных клеток в определенные клеточные слои и/или органы и способствование ангиогенезу. Контроль каждого из этих процессов с помощью передачи сигналов LPA в физиологических и патофизиологических условиях подчеркивает потенциальную терапевтическую пригодность 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 роста клеток, миграцию, выживание и дифференцировку посредством производства 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 определенную 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 иницирование или прогрессирование рака яичников. LPA присутствует в значительных концентрациях (2-80 мкМ) в асцитической жидкости пациентов с раком яичников. Раковые клетки яичников производят увеличенное количество LPA по сравнению с нормальными клетками поверхностного эпителия яичника, предшественника эпителиального рака яичников. Повышенное содержание LPA также обнаруживается в плазме у пациентов с раком яичников на ранней стадии по сравнению с контролем. Рецепторы LPA (LPA₂ и LPA₃) также сверхэкспрессируются в раковых клетках яичников по сравнению с нормальными клетками поверхностного эпителия яичников. LPA стимулирует экспрессию Cox-2 через активацию транскрипции и усиление посттранскрипции мРНК Cox-2 в раковых клетках яичников. Простагландины, производимые Cox-2, были вовлечены в ряд форм рака человека, а фармакологическое ингибирование активности Cox-2 уменьшает развитие рака толстой кишки и уменьшает размер и количество аденом у пациентов с семейным аденоматозным полипозом. LPA также участвовала в инициации или прогрессировании рака предстательной железы, рака молочной железы, меланомы, рака головы и шеи, рака кишечника (колоректального рака), рака щитовидной железы и других видов рака (Gardell et al., Trends in Molecular Medicine, vol. 12, no. 2, p. 65-75, 2006; Ishii et al., Annu. Rev. Biochem., 73, 321-354, 2004; Mills et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Murph et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1781, 547-557, 2008).

Клеточные ответы на LPA опосредуются через рецепторы лизофосфатидной кислоты. Например, рецепторы LPA опосредуют как миграцию, так и инвазию клеточными линиями рака поджелудочной железы: антагонист LPA₁ и LPA₃ (Ki16425) и LPA₁-специфическая siRNA эффективно блокирует миграцию *in vitro* в ответ на LPA и перитонеальную жидкость (асцит) пациентов с раком поджелудочной железы; кроме того, Ki16425 блокировал индуцированную LPA и индуцированную асцитом активность инвазии высоко перитонеальной линии метастатического 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 производства ангиогенных факторов. Сверхэкспрессия 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 рака. LPA производится и индуцирует пролиферацию клеточных линий рака предстательной железы. LPA индуцирует пролиферацию, миграцию, адгезию и секрецию ангиогенных факторов DL1-клеток толстой кишки человека посредством передачи сигналов LPA₁. В других клеточных линиях карциномы толстой кишки человека (HT29 и WiDR) LPA усиливает пролиферацию клеток и секрецию ангиогенных факторов. В других клеточных линиях рака толстой кишки активация рецептора LPA₂ и LPA₃ приводит к пролиферации клеток. Генетическое или фармакологическое воздействие на метаболизм LPA, специфическая блокада рецепторной сигнализации и/или ингибирование последующих путей передачи сигналов представляют собой подходы к терапии рака.

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

раке яичников. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (I)-(IX) ингибирует или уменьшает экспрессию IL-8 в клеточных линиях рака яичников.

Согласно одному аспекту для лечения рака используют соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному аспекту соединение формул (I)-(IX) 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 предотвращения 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 предусмотрен способ лечения рака у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли и второго терапевтического средства, причем второе терапевтическое средство представляет собой противораковое средство.

Используемый в настоящем документе термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к размножению в неконтролируемом виде 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, почек, легких, лимфатической ткани (лимфомы), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

Дополнительные неограничивающие примеры видов рака включают в себя острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей сарком Юинга, рак глаз, 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 головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, рак гипофиза, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток (эндокринная часть поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, лейкоз ворсистых клеток, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак ротовой полости, хронический миелолейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников, рак яичникового эпителия, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, пограничную опухоль яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак парашитовидных желез, рак полового члена, рак глотки, шишковидные паренхиматозные опухоли промежуточной дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток/множественная миелома, плевропульмонарную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, семейство опухолей саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак семенников, рак горла, тимому и рак щитовидной железы, рак щитовидной железы, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

Повышенные концентрации LPA и везикул в асците от пациентов с раком яичников и в экссудатах молочных желез 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 последовательно выше в образцах асцита, чем в образцах соответствующей плазмы.

Респираторные и аллергические нарушения.

Согласно одному аспекту LPA представляет собой часть патогенеза респираторных заболеваний. Согласно одному аспекту респираторное заболевание представляет собой бронхиальную астму. Провос-

палительные 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 в повышенных концентрациях в жидкостях BAL у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, легочным саркоидозом и острым респираторным дистресс-синдромом, и IL-8, как было показано, усугубляет воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Было показано, что рецепторы LPA₁, LPA₂ и LPA₃ способствуют индуцированному LPA производству IL-8. Исследования, клонирующие несколько GPCR, которые активируются LPA, позволили продемонстрировать присутствие мРНК для LPA₁, LPA₂ и LPA₃ в легких (J.J.A. Contos, et al., *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

Высвобождение LPA из тромбоцитов, активированных в месте повреждения, и ее способность стимулировать пролиферацию и сокращение фибробластов являются особенностями LPA в качестве медиатора заживления ран. В контексте заболевания дыхательных путей бронхиальная астма представляет собой воспалительное заболевание, когда неподходящие процессы "восстановления" дыхательных путей приводят к структурному "ремоделированию" дыхательных путей. При бронхиальной астме клетки дыхательных путей подвергаются постоянным травмам из-за множества повреждений, включая в себя аллергены, загрязняющие вещества, другие вдыхаемые факторы окружающей среды, бактерии и вирусы, что приводит к хроническому воспалению, которое характеризует бронхиальную астму.

Согласно одному аспекту у больного бронхиальной астмой индивидуума высвобождение нормальных медиаторов восстановления, включающих в себя LPA, преувеличено или действия медиаторов восстановления ненадлежащим образом продлеваются, что приводит к неправильному ремоделированию дыхательных путей. Основные структурные особенности ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемых при бронхиальной астме, включают в себя утолщенную ретикулярную пластинку (подобная базальной мембране структура непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), увеличение количества и активацию миофибробластов, утолщение слоя гладких мышц, увеличение количества слизистых желез и выделения слизи и 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 гиперчувствительности дыхательных путей при бронхиальной 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 бронхиальной астме. Согласно одному аспекту LPA способствует гиперчувствительности, которая является основной особенностью острых обострений бронхиальной астмы.

В дополнение к клеточным ответам, опосредуемым LPA, некоторые из компонентов сигнального пути LPA, приводящие к этим ответам, имеют отношение к бронхиальной астме. Активация рецептора EGF индуцируется LPA и также проявляется в дыхательных путях при бронхиальной астме (M. Amishima, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907-1912, 1998). Хроническое воспаление является источником бронхиальной астмы, и известно, что некоторые факторы 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, способствуют фибропролиферативным особенностям других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиоларный 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 заболеваниях легких и облитерирующем бронхиолите, где увеличиваются как коллаген, так и миофибробласты. Согласно другому аспекту LPA участвует в нескольких различных синдромах, которые представляют собой хроническую обструктивную болезнь легких.

Введение LPA *in vivo* индуцирует гиперчувствительность дыхательных путей, реакции в виде зудо-царапанья, инфильтрацию и активацию эозинофилов и нейтрофилов, ремоделирование сосудов и ноцицептивные сгибательные 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 производство слизи. Экссудация плазмы важна в дыхательных путях, поскольку утечка 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 в себя LPA₁ и/или LPA₃. Согласно одному аспекту соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения различных аллергических нарушений у млекопитающих. Согласно одному аспекту соединение формул

(I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения респираторных заболеваний, нарушений или состояний у млекопитающих. Согласно одному аспекту соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения бронхиальной астмы у млекопитающего. Согласно одному аспекту соединение формул (I)-(IX) 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 межреберья) и нервы. Респираторные заболевания включают в себя, без ограничения, бронхиальную астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) бронхиальную астму, неаллергическую (эндогенную) бронхиальную астму, астматическое состояние, хроническую бронхиальную астму, клиническое обострение бронхиальную астму, ночную астму, индуцированную аллергенами бронхиальную астму, аспирин-чувствительную астму, бронхиальную астму физического напряжения, изокапническая гипервентиляция, начавшуюся в детстве бронхиальную астму, начавшуюся во взрослом возрасте бронхиальную астму, аденому, кашлевую астму, профессиональную бронхиальную астму, стероидорезистентную бронхиальную астму, сезонную бронхиальную астму, сезонный аллергический ринит, многолетний аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, включая в себя хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз, а также гипоксию.

Используемый в настоящем документе термин "бронхиальная астма" относится к любому нарушению легких, характеризующему вариациями в легочном потоке газа, связанному с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренней, внешней или как аллергической, так и неаллергической). Термин "бронхиальная астма" может использоваться с одним или несколькими прилагательными для указания причины.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики хронического обструктивного заболевания легких у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких включает в себя, без ограничения, хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз.

Нервная система.

Нервная система представляет собой основной локус для экспрессии LPA₁; там он регулируется пространственно и во времени при развитии головного мозга. Олигодендроциты, миелинизирующие клетки центральной нервной системы (ЦНС), экспрессируют LPA₁ у млекопитающих. Кроме того, клетки Шванна, миелинизирующие клетки периферической нервной системы, также экспрессируют LPA₁, 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 на клеточные линии периферической нервной системы LPA вызывает быструю ретракцию их процессов, что приводит к клеточному склеиванию, которое частично опосредовано полимеризацией актинового цитоскелета. Согласно одному аспекту LPA вызывает дегенерацию нейронов в патологических условиях, 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 предусмотрено соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении или профилактике 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, включая 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 предусмотрено соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении или профилактике нарушения ЦНС у млекопитающего. Нарушения ЦНС включают в себя, без ограничения, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, ишемию головного мозга, ишемию сетчатки, постхирургическую когнитивную дисфункцию, мигрень, периферическую невропатию/невропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек головного мозга и травму головы.

Нарушения сердечно-сосудистой системы.

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. *Аппи. 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. Факторы роста пептидов (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) и лизофосфолипиды контролируют скоординированную пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и сборку сосудистых эндотелиальных клеток (VEC) и 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).

Последующие пути передачи сигналов, вызываемые лизофосфолипидными рецепторами, включают в себя Ras-зависимое образование ламеллиподий (например, LPA₁) и Rho-зависимое образование стрессовых волокон (например, LPA₁), что важно для миграции клеток 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 стадии 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, возможно, инфаркту миокарда и инсульту. В поддержку своей атерогенной активности, LPA также может представлять собой митоген и мотоген для VSMC и активатор эндотелиальных клеток и макрофагов. Согласно одному аспекту млекопитающие с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают преимущества от антагонистов рецептора LPA, которые предотвращают образование бляшек тромба и неоинтимы.

Согласно одному аспекту соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающих.

Используемый в настоящем документе термин "сердечно-сосудистые заболевания" относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды или и то и другое, включая в себя, без ограничения, аритмию (предсердную или желудочковую или и то и другое); 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 предусмотрены способы профилактики или лечения вазоконстрикции, атеросклероза и его последствий в виде ишемии миокарда, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и инсульта, предусматривающие введение млекопитающему по меньшей мере одного эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, или лекарственного средства, которое включает в себя соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены способы уменьшения сердечной реперфузионной травмы после ишемии миокарда и/или эндотоксического шока, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

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

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены способы снижения или предотвращения повышения артериального давления у млекопитающего, предусматривающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Воспаление.

Показано, что LPA регулирует иммунологические ответы путем модуляции активности/функций

иммунных клеток, таких как Т-/В-лимфоциты и макрофаги. В активированных Т-клетках LPA активирует производство 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). 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 соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения или профилактики воспаления у млекопитающего. Согласно одному аспекту антагонисты LPA₁ и/или LPA₃ находят применение при лечении или профилактике воспалительных/иммунных нарушений у млекопитающих. Согласно одному аспекту антагонист LPA₁ представляет собой соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль.

Примеры воспалительных/иммунных нарушений включают в себя псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, бронхиальную астму, воспалительное заболевание мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, отторжение трансплантата при аллогенной или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь трансплантат против хозяина, красную волчанку, воспалительное заболевание, сахарный диабет типа I, фиброз легких, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, 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.

В соответствии с одним аспектом представлены способы лечения, предотвращения, обращения вспять, остановки или замедления прогрессирования LPA-зависимых или опосредованных LPA заболеваний или состояний, когда это становится клинически очевидным, или лечения симптомов, связанных с LPA-зависимыми или опосредованными LPA заболеваниями или состояниями или относящимися к ним, путем введения млекопитающему соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект уже характеризуется наличием LPA-зависимого или опосредованного LPA заболевания или состояния во время введения или подвержен риску развития LPA-зависимого 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 формул (I)-(IX) 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 модулируется, включая в себя восстановление и/или ингибирование путем введения (по меньшей мере однократного) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Такая модуляция предусматривает, без ограничения, уменьшение 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 гладкую мышечную клетку мочевого пузыря, выделенную из мочевого пузыря, и способствует росту эпителиальной клетки, полученной из простаты (*J. Urology*, 1999, 162, 1779-1784; *J. Urology*, 2000, 163, 1027-1032). Согласно другому аспекту LPA связывает мочевой тракт и простату *in vitro* и увеличивает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389).

Согласно некоторым аспектам предусмотрены способы предотвращения или воздействия на мобилизацию эозинофилов и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или Т-клеток, предусматривающие введение млекопитающему по меньшей мере одного эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым аспектам существуют способы лечения цистита, включая в себя, например, интерстициальный цистит, предусматривающие введение по меньшей мере одному млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с одним аспектом описанные в настоящем документе способы предусматривают диагностику или определение того, страдает ли пациент от LPA-зависимого или опосредуемого LPA заболевания или состояния путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, и определяют, реагирует ли пациент на лечение.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены соединения формул (I)-(IX), их

фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически приемлемые сольваты, которые являются антагонистами LPA₁ и используются для лечения пациентов, страдающих от одного или нескольких LPA-зависимых или опосредуемых LPA состояний или заболеваний, включая в себя, без ограничения, фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, рубцевание, бронхиальную астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких, артрит, аллергию, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт, рак, боль, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления LPA-зависимые состояния или заболевания включают в себя те, в которых присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов LPA-зависимые или опосредуемые LPA заболевания или состояния включают в себя, без ограничения, фиброз органов, бронхиальную астму, аллергические нарушения, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, фиброз легких или плевры, перитонеальный фиброз, артрит, аллергию, рак, сердечно-сосудистые заболевания, респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт и рак.

Согласно одному аспекту соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль используют для улучшения снижения чувствительности роговицы, вызванного операциями на роговице, такими как лазерная кератопластика *in situ* (LASIK) или операция по удалению катаракты, снижение чувствительности роговицы, вызванное дегенерацией роговицы, и вызванного этим симптомом сухого глаза.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или предупреждении воспаления глаз и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита у млекопитающих, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или профилактике болезни Шегрена или воспалительного заболевания, представляющего собой синдром сухого глаза у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) 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 предусмотрено использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или профилактике остеоартрита у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту рецепторы LPA (например, LPA₁, LPA₃) способствуют патогенезу ревматоидного артрита (Zhao et al., Mol. Pharmacol., 2008, 73(2), 587-600). Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или профилактике ревматоидного артрита у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту рецепторы LPA (например, LPA₁) способствуют адипогенезу. (Simon et al., J. Biol. Chem., 2005, vol. 280, no. 15, p. 14656). Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли в содействии образованию жировой ткани у млекопитающего, предусматривающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

(a) Анализы *in vitro*.

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов LPA₁ может быть определена в анализе функционального антагониста LPA₁ следующим образом.

Клетки яичника китайского хомячка, сверхэкспрессирующие человеческий LPA₁, высевали в течение ночи (15000 клеток/лунку) в покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты (Greiner bio-one, № в каталоге 781946) в среде 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 мин при 37°C. Затем клетки уравнивали до комнатной температуры в течение 30 мин до анализа. Исследуемые соединения, солюбилизированные в ДМСО, переносили в 384-луночные планшеты без связывания поверхности (Corning, № в каталоге 3575) с использованием акустического распределения Labcyte Echo и разбавляли аналитическим буфером [1X 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% ДМСО.

Разведенные соединения добавляли к клеткам посредством FDSS6000 (Hamamatsu) в конечных концентрациях от 0,08 нМ до 5 мкМ и затем инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего добавляли LPA (Avanti Polar Lipids, № в каталоге 857130C) в конечных концентрациях 10 нМ для стимуляции клеток. Значение IC_{50} соединения определяли как концентрацию исследуемого соединения, которое ингибировало 50% тока кальция, вызванного только LPA. Значения IC_{50} определяли путем подгонки данных к 4-параметрическому логистическому уравнению (GraphPad Prism, San Diego CA).

(b) Анализы *in vivo*.

Введение LPA с оценкой гистамина в плазме.

Соединение вводили дозированно перорально за 2 ч до CD-1 мышам-самкам до введения LPA. Затем мышам вводили через хвостовую вену (IV) 0,15 мл LPA в 0,1% BSA/PBS (2 мкг/мл). Приблизительно через 2 мин после введения 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 времени анализа гистамина.

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

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

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(IX) 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, введения в глаза или введения в уши. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу, жидкость, ингалятор, раствор для назального спрея, суппозиторий, суспензию, гель, коллоид, дисперсию, суспензию, раствор, эмульсию, мазь, лосьон, глазные капли или ушные капли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтически активных средств, выбранных из: кортикостероидов (например, дексаметазона или флутиказона), иммуносупрессантов (например, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противовоспалительных средств, противовоспалительных средств, антагонистов рецепторов хемокинов, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицерин-киназы, ингибиторов фосфолипазы A_1 , ингибиторов фосфолипазы A_2 и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутоксина, противоотечных средств, антигистаминов (например, лоратидин), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противоинфекционных средств (например, фузидовая кислота, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазол, особенно для атопического дерматита), антител к IgE (например, омализумаб), β -2 адренергических агонистов (например, альбутерол или сальметерол), других антагонистов PGD₂, действующих на другие рецепторы, такие как антагонисты DP, ингибиторов PDE4 (например, циломиласт), лекарственных средств, которые модулируют производство цитокинов, например, ингибиторы TACE, лекарственных средств, которые модулируют активность цитокинов IL-4 и IL-5 Th2 (например, блокируют моноклональные антитела и растворимые рецепторы), агонистов PPAR γ (например, росиглитазон и пиоглитазон), ингибиторов 5-липоксигеназы (например, zileuton).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных антифибротических средств, выбранных из следующих: пирфенидон, нинтаданиб, талидомид, карлумаб, FG-3019, фрезолимуаb, интерферон альфа, лецитинизированная супероксиддисмутаза, симтузумаб, танзицертиб, тралокинумаb, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллин/N-ацетилцистеин, пентоксифиллин/витамин E, сульфат салбутамола, [Sar9, Met(O₂)11]-субстанция P, пентоксифиллин, меркаптамин-битартрат, обетихоловая кислота, арамокс, GFT-505, этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, метформин, метрептицин, муромонаб-CD3, олтипраз, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрен способ, предусматривающий введение соединения формул (I)-(IX) или его

фармацевтически приемлемой соли человеку с LPA-зависимым или опосредуемым LPA заболеванием или состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления человеку уже вводят одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение одного или нескольких дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из следующих: кортикостероиды (например, дексаметазон или флутиказон), иммуносупрессанты (например, такролимус и пимекролимус), анальгетики, противораковое средство, противовоспалительные средства, антагонисты хемокиновых рецепторов, бронходилататоры, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторы образования лейкотриенов, ингибиторы моноацилглицерин-киназы, ингибиторы фосфолипазы A₁, ингибиторы фосфолипазы A₂ и ингибиторы лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторы аутоаксина, противоотечные средства, антигистамины (например, лоратадин), муколитики, антихолинергические средства, противокашлевые средства, отхаркивающие средства, противоинфекционные средства (например, фузидовая кислота, особенно для лечения атопического дерматита), противогрибковые средства (например, клотриазол, особенно для атопического дерматита), антитела к IgE (например, омализумаб), β -2 адренергические агонисты (например, альбутерол или сальметерол), другие антагонисты PGD₂, действующие на другие рецепторы, такие как антагонисты DP, ингибиторы PDE4 (например, циломиласт), лекарственные средства, которые модулируют производство цитокинов, например, ингибиторы TACE, лекарственные средства, которые модулируют активность цитокинов IL-4 и IL-5 Th2 (например, блокируют моноклональные антитела и растворимые рецепторы), агонисты PPAR γ (например, росиглитазон и пиоглитазон), ингибиторы 5-липоксигеназы (например, zileuton).

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, представляют собой другие антифибротические средства, выбранные из пирфенидона, нинтаданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолиумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтуумаба, танзицертиба, тралокиумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллин/N-ацетилцистеина, пентоксифиллин/витамина E, сульфата салбутамола, [Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-субстанции P, пентоксифиллина, меркаптамин-битартрата, обетихоловой кислоты, арамола, GFT-505, эйкозапентилового этилового эфира, метформина, метрелептина, муромонаб-CD3, олтипраз, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из следующих: ингибиторы ACE, рамиприл, антагонисты АП, ирбесартан, антиаритмические средства, дронедазон, активаторы PPAR α , активаторы PPAR γ , пиоглитазон, розиглитазон, прогестаноиды, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы эластазы, антагонисты кальция, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, эплеренон, ингибиторы ренина, ингибиторы рокина, активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), sGC-сенситизаторы, ингибиторы PDE, ингибиторы PDE5, доноры NO, препараты наперстянки, ингибиторы ACE/NEP, статины, ингибиторы обратного захвата желчных кислот, антагонисты PDGF, антагонисты вазопрессина, акваретики, ингибиторы NHE1, антагонисты фактора Ха, антагонисты фактора XIIIa, антикоагулянты, антитромботические средства, ингибиторы тромбоцитов, профибролитики, ингибиторы активируемого тромбином фибринолиза (TAFI), ингибиторы PAI-1, кумарины, гепарины, антагонисты тромбосана, антагонисты серотонина, ингибиторы COX, аспирин, терапевтические антитела, антагонисты GPIIb/IIIa, антагонисты ER, SERM, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы киназы RAF, ингибиторы PAP MAPK, пирфенидон, ингибиторы мультикиназы, нинтаданиб, сорафениб.

Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств, отличных от соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из моноклонального антитела Gremlin-1, моноклонального антитела PA1-1, промедиора (PRM-151, рекомбинантный человеческий пентраксин-2); FGF21, антагонистов TGF2, пан-антагонистов α v β 6 и α v β ; FAK, ингибиторов TG2, ингибиторов LOXL2, ингибиторов NOX4, ингибиторов MGAT2, агонистов GPR120.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут вводиться субъекту различными способами посредством множества путей введения, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный или трансдермальный путь введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции 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.

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

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

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

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

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

Согласно другому аспекту соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде глазных капель.

Согласно другому аспекту предусмотрено использование соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояний, в 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 предусмотрены дополнительные варианты осуществления, в которых (a) эффективное количество соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли систематически вводят млекопитающему; и/или (b) эффективное количество соединения вводят перорально млекопитающему; и/или (c) эффективное количество соединения вводят внутривенно млекопитающему; 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 путем инъекции млекопитающему; и/или (g) эффективное количество соединения вводят местно млекопитающему; и/или (h) эффективное количество соединения вводят путем введения в глаз; и/или (i) эффективное количество соединения вводят ректально млекопитающему; и/или (j) эффективное количество вводят несистемно или локально млекопитающему.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов предусмотрены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократное введение эффективного количества соединения, включая в себя другие варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят один раз; (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня; (iii) постоянно или (iv) непрерывно.

Согласно любому из вышеуказанных аспектов предусмотрены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие множественное введение эффективного количества соединения, включая в себя другие варианты осуществления, при которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически в виде однократной дозы; (ii) время между несколькими введениями составляет каждые 6 ч; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. Согласно другим или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; в конце лекарственных каникул дозированное введение соединения возобновляется. Согласно одному варианту осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 дней до 1 года.

Также предусмотрен способ ингибирования физиологической активности LPA у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом млекопитающему.

Согласно одному аспекту предусмотрено лекарственное средство для лечения LPA-зависимого или опосредуемого LPA заболевания или состояния у млекопитающего, содержащее терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

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

В некоторых случаях в настоящем документе раскрыто использование соединения формулы (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или профилактике LPA-зависимого или опосредованного LPA заболевания или состояния.

Согласно одному аспекту предусмотрен способ лечения или профилактики LPA-зависимого или опосредованного LPA заболевания или состояния у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту LPA-зависимые или опосредованные LPA заболевания или состояния включают в себя, без ограничения, фиброз органов или тканей, рубцевание, заболевания печени, дерматологические состояния, рак, сердечно-сосудистые заболевания, 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 LPA-зависимое или опосредованное LPA заболевание или состояние представляет собой респираторное заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления респираторное заболевание или состояние представляет собой бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), легочный фиброз, легочную артериальную гипертензию или острый респираторный дистресс-синдром.

Согласно некоторым вариантам осуществления LPA-зависимое или опосредуемое LPA заболевание или состояние выбирают из следующих заболеваний: идиопатический легочный фиброз; другие диффузные паренхиматозные заболевания легких с различной этиологией, включая 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, нарушения обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); индуцированный излучением фиброз; хроническая обструктивная болезнь легких (COPD); склеродермия; блеомицин-индуцированный легочный фиброз; хроническая бронхиальная астма; силикоз; индуцированный асбестом легочный фиброз; острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); фиброз почек; тубулоинтерстициальный фиброз; гломерулярный нефрит; фокальный сегментный гломерулярный склероз; первичная нефропатия IgA-типа; артериальная гипертензия; синдром альпорта, фиброз кишечника; фиброз печени; цирроз печени; индуцированный алкоголем фиброз печени; индуцированный токсическими/лекарственными веществами фиброз печени; гемохроматоз; неалкогольный стеатогепатит (NASH); повреждение желчных путей; первичный билиарный цирроз; индуцированный инфекцией фиброз печени; вирусный индуцированный фиброз печени и аутоиммунный гепатит; рубцевание роговицы; гипертрофические рубцы; болезнь Дюпюитрена, келоиды, фиброз кожи; кожная склеродермия; повреждение/фиброз спинного мозга; миелофиброза; сосудистый рестеноз; атеросклероз; артериосклероз; гранулематоз Вегенера; болезнь Пейрони, хронический лимфоцитарный лейкоз, метастазы опухолей, отторжение трансплантата, эндометриоз, неонатальный респираторный дистресс-синдром и невропатическая боль.

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

Согласно одному аспекту предусмотрен способ лечения или профилактики фиброза органов у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом млекопитающему.

Согласно одному аспекту фиброз органа предусматривает фиброз легких, фиброз почек или фиброз печени.

Согласно одному аспекту предусмотрен способ улучшения функции легких у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом млекопитающему. Согласно одному аспекту у млекопитающего был диагностирован фиброз легких.

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

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения используют для лечения диффузных паренхиматозных интерстициальных заболеваний легких у млекопитающих: индуцированные лекарственными средствами ятрогенные заболевания, профессиональные/вызванные условиями окружающей среды (легкое фермера), гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов (склеродермия и др.), альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушения обмена веществ, семейные интерстициальные заболевания легких.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения используют для лечения фиброза после трансплантации, связанного с хроническим отторжением у млекопитающего: облитерирующие бронхиолиты при трансплантации легких.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения используют для лечения фиброза кожи у млекопитающего: кожная склеродермия, болезнь Дюпюитрена, келоиды.

Согласно одному аспекту раскрытые в настоящем документе соединения используют для лечения фиброза печени с циррозом или без него у млекопитающего: индуцированное токсическим/лекарственным средством (гемохроматоз), алкогольная болезнь печени, вирусный гепатит (вирус гепатита В, вирус гепатита С, HCV), неалкогольная болезнь печени (NAFLD, NASH), метаболическое и аутоиммунное заболевание.

Согласно одному аспекту раскрытые в настоящем документе соединения используют для лечения фиброза почек у млекопитающего: тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулярный склероз.

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

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

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

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

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе соединения используют в качестве антагонистов по меньшей мере одного рецептора LPA. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе соединения используют 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 предусмотренные в настоящем документе соединения используют для составления лекарственного средства для ингибирования активности LPA₁.

Изделия, содержащие упаковочный материал, соединение формул (I)-(IX) или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, которая указывает 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 используют для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA или для лечения, профилактики или улучшения 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.

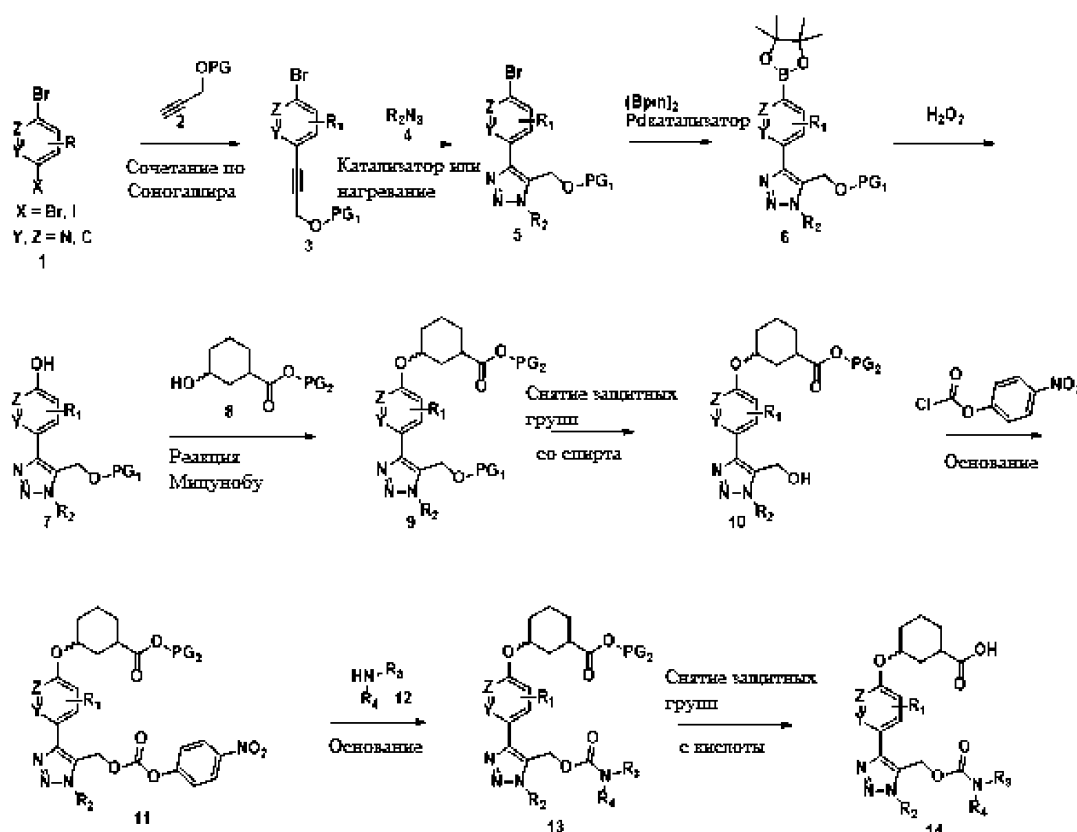
Также будет отмечено, что другим основным рассмотрением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описано много альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006)).

Соединения формул (I)-(IX) могут быть получены типичными способами, описанными в следующих схемах и демонстрационных примерах, а также релевантными опубликованными в литературе способами, которые использовались специалистом настоящей области техники. Типичные реагенты и способы для этих реакций представлены далее и в демонстрационных примерах. Введение и снятие защит-

ных групп в способах ниже может быть проведено способами, обычно известными из области техники (см., например, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley (2014)). Общие способы органического синтеза и преобразования функциональной группы представлены в Trost, B.M. et al., Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th Edition, Wiley, New York, NY (2013); Katritzky, A.R. et al., Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999), и в ссылках.

На схеме 1 описан синтез карбамоилоксиметилтриазолярилоксициклогексильных кислот 14. Дигалоген (предпочтительно дибром) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 соединяли с соответствующим образом защищенным (например, как тетрагидропиранильный эфир) пропаргиловым спиртом 2 при условиях Соногашира (например, Alper, P. et al., WO 2008/097428) с получением соответствующего бромарил- или бромгетероарил-защищенного пропаргилового 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 региоизомерные защищенные гидроксиметилтриазолы, из которых может быть выделен требуемый триазольный региоизомер 5. Путем осуществления взаимодействия бромарил- или бромгетероарилтриазолов 5 с пинаколдиборонатом в присутствии соответствующего палладиевого катализатора (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 (Fukumoto, S. et al., WO 2012/137982). 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 4-нитрофенилхлорформатом в присутствии соответствующего основания с получением соответствующего триазол-4-нитрофенилкарбоната 11. Затем осуществляли взаимодействие триазол-4-нитрофенилкарбоната 11 с амином 12 в присутствии соответствующего основания с получением триазолкарbamата 13, который затем подвергали снятию защитных групп при помощи сложного эфира с получением требуемых карбамоилоксиметилтриазолярилоксициклоалкильных кислот 14.

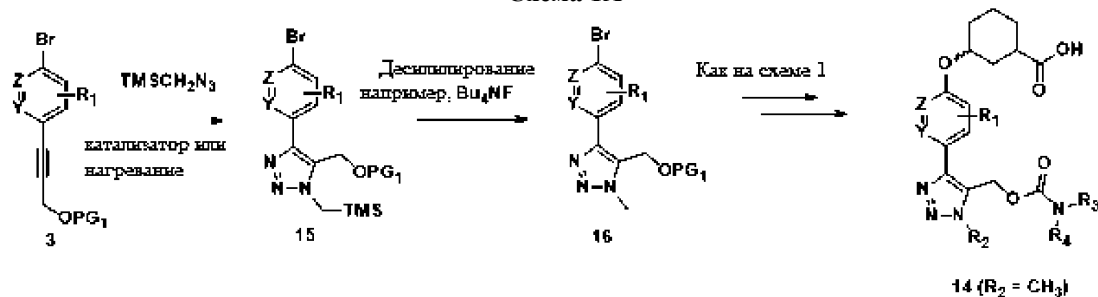
Схема 1



Для конкретного примера аналогов 14, где R₂ = CH₃ (схема 1A), вместо применения алкилазида для циклоприсоединения к защищенному гидроксикалалкину 3, триметилсилилазид является конкурент-

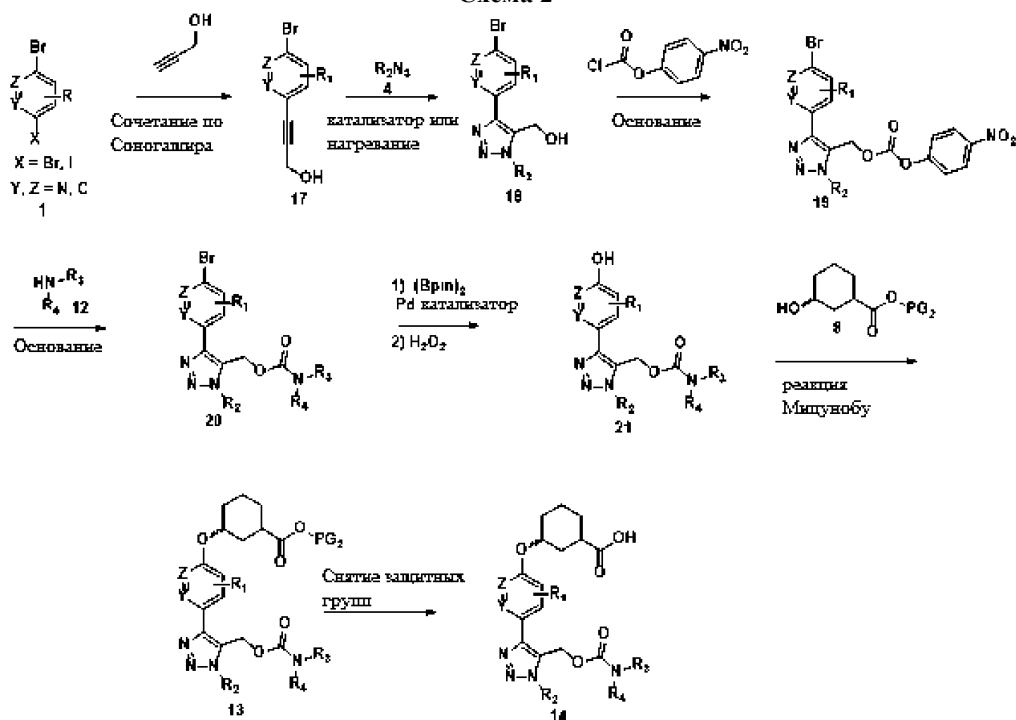
ным реагентом для замены (Qian, Y. et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939), который может быть использован или при температурных, или при катализируемых переходным металлом условиях (Boren, B.C. et. al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930). При этих условиях требуемый триазольный региоизомер 15 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).

Схема 1А



На схеме 2 описан альтернативный путь синтеза карбамоилоксиметилтриазолилоксициклогексильных кислот 14. Дигалоген (предпочтительно дибром) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 соединяли с пропаргиловым спиртом при условиях Соногашира (Alper, P. et al., WO 2008/097428) с получением соответствующего бромарил- или бромгетероарил-пропаргилового 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; 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 18. Путем осуществления взаимодействия триазольного спирта 18 с 4-нитрофенилхлорформиатом в присутствии соответствующего основания получали соответствующий триазол-4-нитрофенилкарбонат 19, который затем реагировал с амином 12 в присутствии соответствующего основания с получением арил-/гетероарилтриазолкарbamата 20. Бромарил-/гетероарилтриазол 20 затем превращали в гидроксиарил- или гидроксигетероарилтриазол 21 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. Затем осуществляли взаимодействие гидроксиарил-/гетероарилтриазола 22 с 3-гидроксициклоалкильным сложным эфиром 8 при условиях реакции Мицунобу (Kumara Swamy, K. C, Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) с получением соответствующего сложного эфира триазолциклоалкильного эфира 13, с которого затем снимали защитные группы с получением требуемых карбамоилоксиметилтриазолилоксициклогексильных кислот 14.

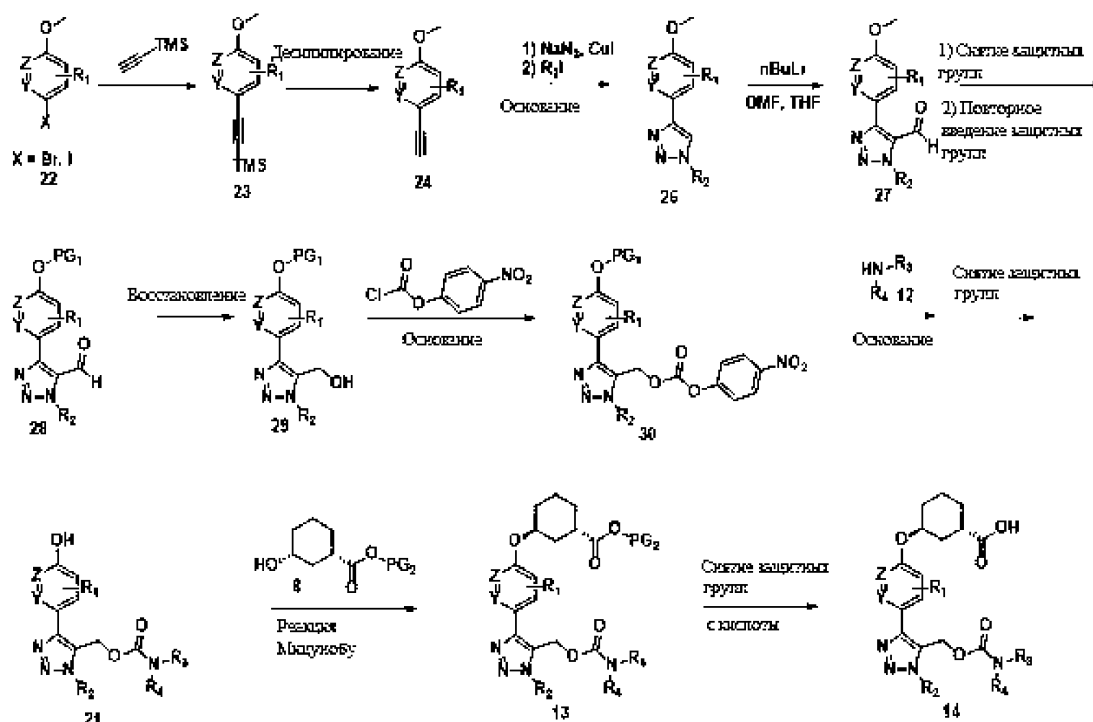
Схема 2



Другой альтернативный синтез карбамоилоксиметилтриазолилоксициклогексильных кислот 14 описан на схеме 3. Путем осуществления взаимодействия алкоксифенильного или азинового (например,

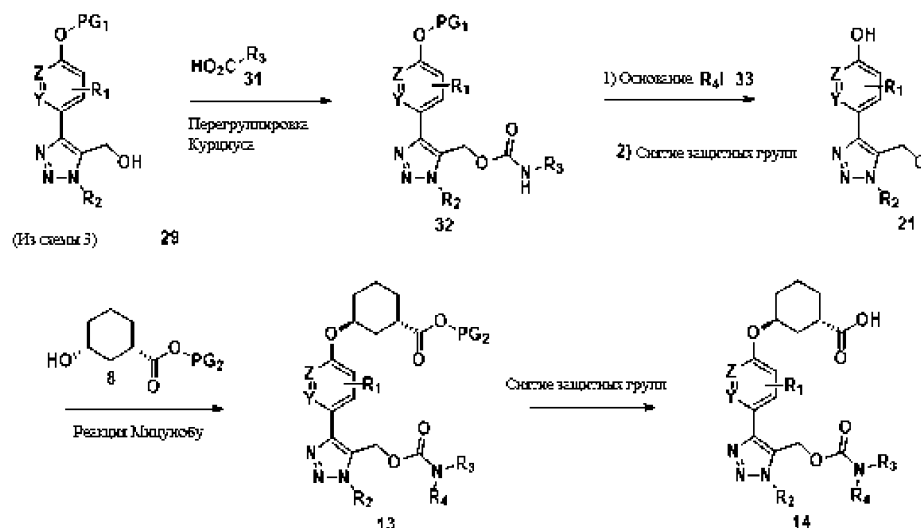
пиридинового) производного 1 с триметилсилилацетиленом при условиях Соногашира (Alper, P. et al., WO 2008/097428) получали соответствующий алкоксиарил- или гетероарилсилилацетилен 23, который затем десилилировали при стандартных условиях (например, Bu_4NF) с получением алкина 24. При помощи тепловой реакции алкина 24 с азидом натрия получали соответствующий триазол (Roehrig, U. et al., WO 2009/127669), который затем алкилировали алкилийодидом 25 при основных условиях с получением смеси региоизомерных алкилированных триазолов, из которых может быть выделен требуемый триазольный региоизомер 26. Цитированием триазола 26 (Hernandez, M. et al., заявка на патент США № 20120115844) и с последующим взаимодействием с формилирующим реагентом, например, диметилформамидом, получали триазоальдегид 27. Снятием защитных групп с алкоксигруппы арена/гетероарена 27 с последующим повторным введением более нестабильных защитных групп (например, трет-бутилдиметилсилильного эфира) в фенол/гидроксигетероарен получали защищенный арил-/гетероарилтриазольный альдегид 28, который затем восстанавливали стандартными способами (например, NaBH_4) до соответствующего триазольного спирта 29. Осуществляли взаимодействие триазольного спирта 29 с 4-нитрофенилхлорформиадом с получением соответствующего триазол-4-нитрофенилкарбоната 30. Затем осуществляли взаимодействие этого триазолкарбоната 30 с амином 12 в присутствии соответствующего основания с получением соответствующего триазолкарбамата, который затем подвергали снятию защитных групп с получением гидроксиарил-/гетероарилтриазолкарбамата 21. Затем гидроксиарил-/гетероарилтриазолкарбамат 21 подвергали реакции Мицунобу с 3-гидроксициклоалкильным сложным эфиром 8 с получением соответствующего сложного эфира триазолциклоалкильного эфира 13, а затем снятием защитных групп при помощи сложного эфира получали требуемые карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильные кислоты 14.

Схема 3

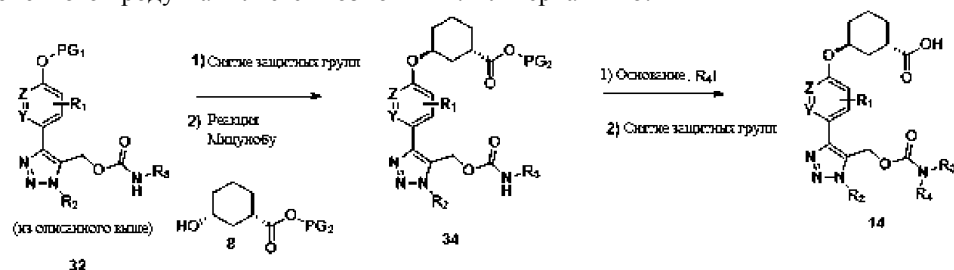


Различные пути синтеза для получения триазолкарбаматных кислот 14 описаны на схеме 4. Осуществляли взаимодействие защищенного гидроксиарил-/гетероарилтриазольного спирта 29 с промежуточным соединением изоцианатом, полученным из карбоновой кислоты 31 при условиях реакции Курциуса (Seiders, T. et al., WO 2011/041694A2) с получением моноалкил-NH-карбамата 32. Опосредованной основанием реакцией NH-карбамата 32 с соответствующим алкилийодидом 33 получали соответствующий триазол-N-дизамещенный карбамат, с которого затем снимали защитные группы с получением гидроксиарил-/гетероарилтриазолкарбамата 21. Гидроксиарил-/гетероарилтриазолкарбамат 21 затем подвергали реакции Мицунобу со сложным 3-гидроксициклоалкильным эфиром 8 с получением соответствующего сложного эфира триазолциклоалкильного эфира 13 с последующим снятием защитных групп при помощи сложного эфира с получением требуемых карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильных кислот 14. Альтернативно, с триазолмоноалкил-NH-карбамата 32 снимали защитные группы с получением гидроксиарил-/гетероарилтриазолкарбамата, который затем реагировал с 3-гидроксициклоалкильным сложным эфиром 8 при условиях реакции Мицунобу с получением триазоларилоксициклогексильного сложного эфира NH-карбамата 34. Промежуточное соединение NH-карбамат 34 затем алкилировали алкилийодидом 33 при основных условиях; последующим сложноэфирным снятием защитных групп получали требуемые карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильные кислоты 14.

Схема 4

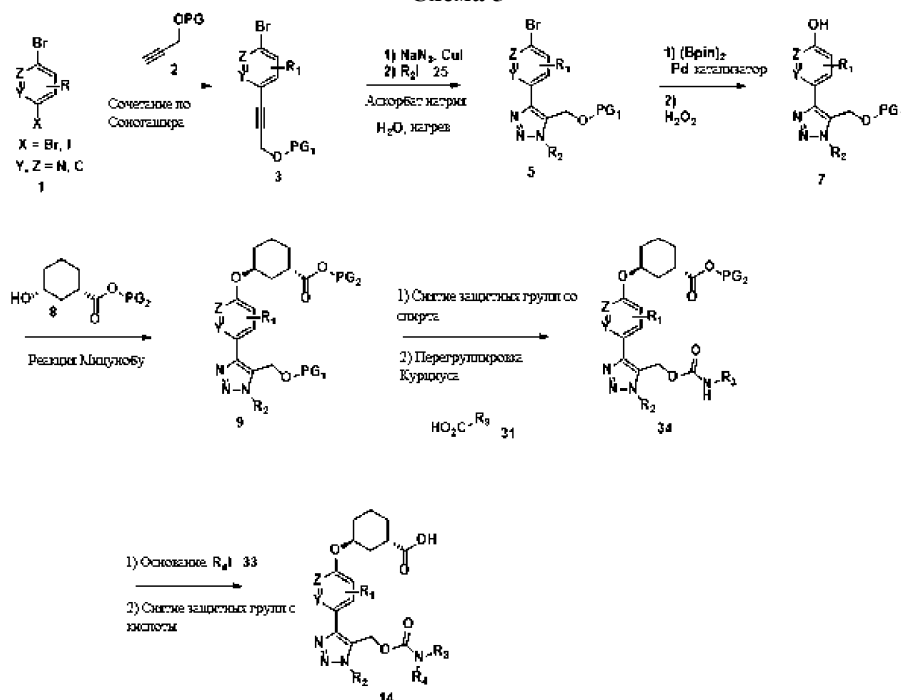


Если использовали гидроксициклогексильный сложный эфир, тогда хиральное разделение 2 энантиомеров конечного продукта является возможным. Альтернативно:



Альтернативный синтез карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильных кислот 14 из защищенного сложного эфира гидроксиалкилтриазолциклоалкильного эфира 9 описан на схеме 5. Выборочным снятием защитных групп со спирта 9 с последующей реакцией с изоцианатом, образованным из перегруппировки Курциуса алкилкарбоновой кислоты 31, получали триазол-NH-моноалкилкарбамат 34. Триазол-NH-карбамат 34 затем алкилировали алкилиодидом 33 при основных условиях с последующим снятием защитных групп при помощи сложного эфира с получением требуемых карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильных кислот 14.

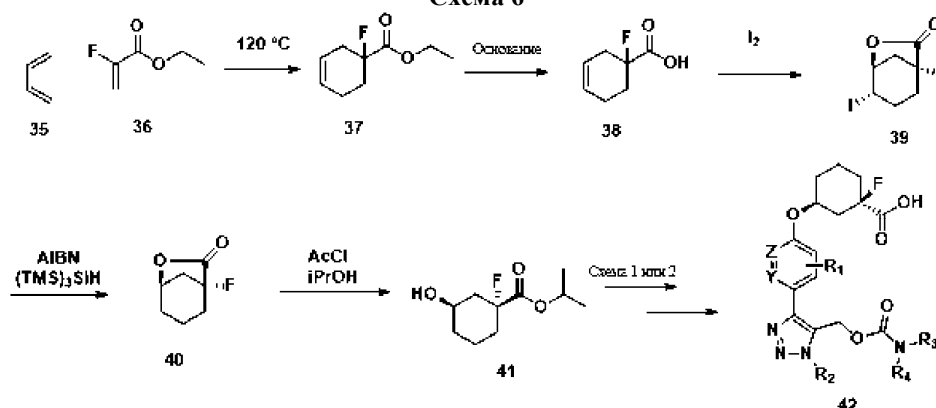
Схема 5



На схеме 6 описан синтез карбамоилоксиметилтриазоларилокси- α -F-циклогексильных кислот 42.

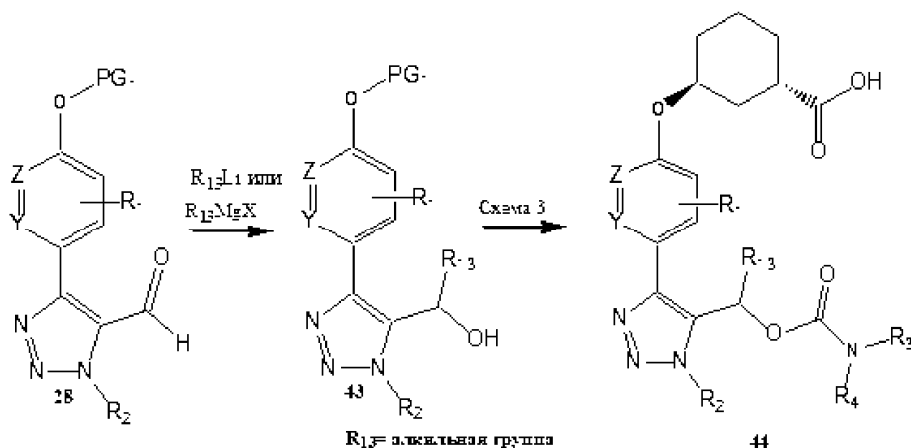
При помощи реакции Дильса-Альдера диена 35 и этил-2-фторакрилата 36 при тепловых условиях (например, процедура Kotikyan et al., Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (Engl.), 1971, 20, 292) получали α -F-циклогексильного сложный эфир 37. Гидролизом сложного эфира 37 при основных условиях получали кислоту 38. Йодлактонизацией (например, Nolsøe, J.M.J. et al., Eur. J. Org. Chem., 2014, 3051-3065) олефина карбоновой кислотой соединения 38 получали йодлактон 39. Дейодированием при радикальных условиях (например, AIBN/(TMS)₃SiH, ref. Chatgililoglu, C. et al., Molecules, 2012, 77, 527-555) получали лактон 40. Раскрытием лактона 40 при кислотных условиях (например, AcCl в iPrOH) получали α -F-циклогексильный сложный эфир 41. Карбамоилоксиметилтриазоларилокси- α -F-циклогексильные кислоты 42 синтезировали из α -F циклогексильного сложного эфира 41 на основании общей процедуры синтеза, описанной на схемах 1 или 2.

Схема 6



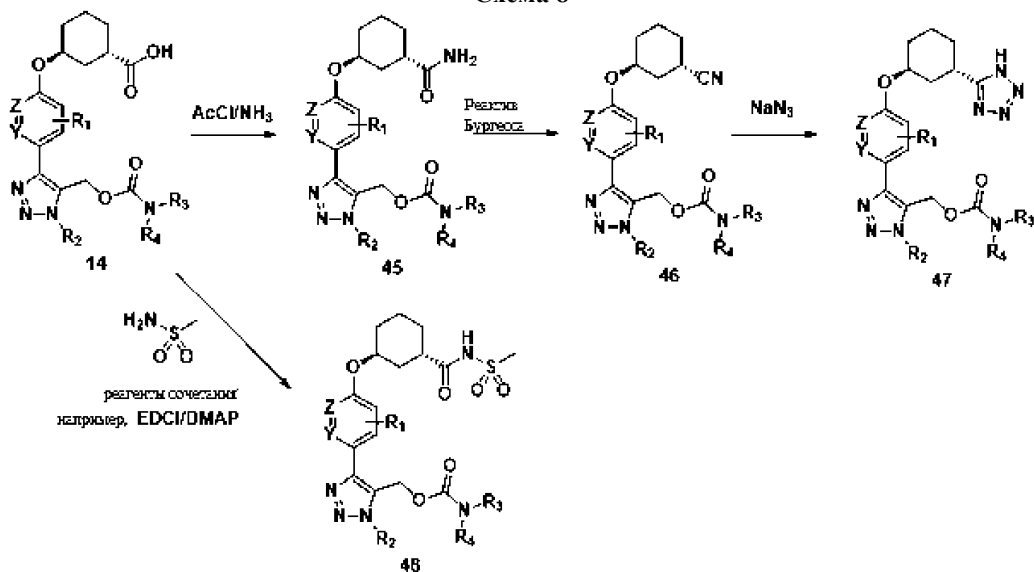
На схеме 7 описан синтез карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильных кислот 44. Путем добавления алкилметаллоорганического реагента (например, R₁₃Li или R₁₃MgX) к альдегиду 28 получали триазоловый спирт 43. Затем карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильные кислоты 44 могут быть синтезированы из триазолового спирта 43 на основании общей процедуры синтеза, описанной на схеме 3.

Схема 7



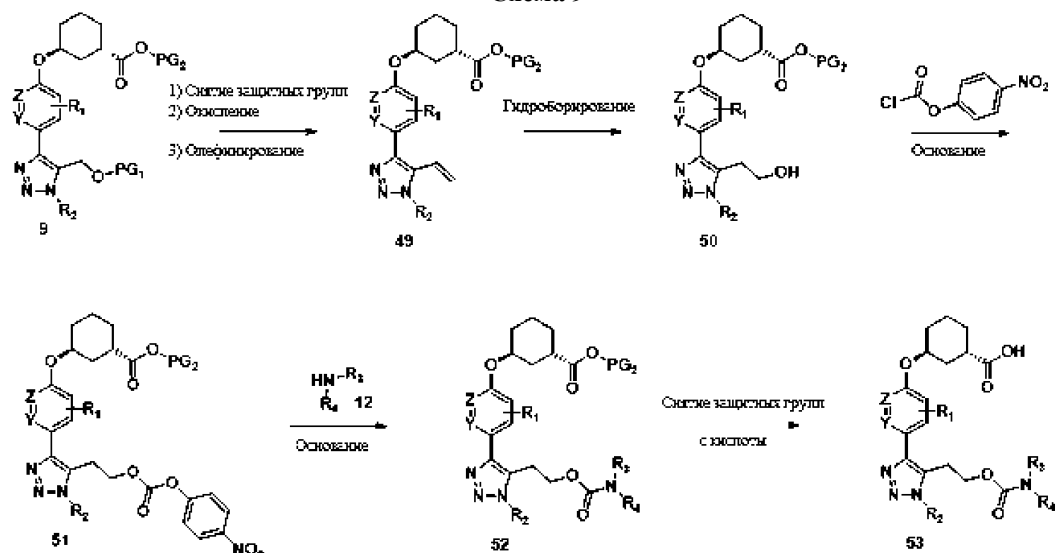
На схеме 8 описан синтез карбамоилоксиметилтриазоларилоксициклогексильных амидов 45, тетразолов 47 и ацилсульфонамида 48. Обработкой кислоты 14 при помощи AcCl, а затем аммиаком получали первичный амид 45. Дегидрированием первичного амида 45 реагентом Бурреса (Talibi, P. et al., e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, опубликовано он-лайн 15 сентября 2008, DOI: 10.1002/047084289X.rm095m.pub2) получали нитрил 46. Циклоприсоединением азидо к нитрилу 46 получали тетразол 47. Способом, подобным способу получения амидов 45, ацилсульфонамиды 48 могут быть синтезированы путем осуществления взаимодействия карбоновой кислоты 14 с метилсульфонамидом с применением стандартных связующих веществ (например, EDC/DMAP).

Схема 8



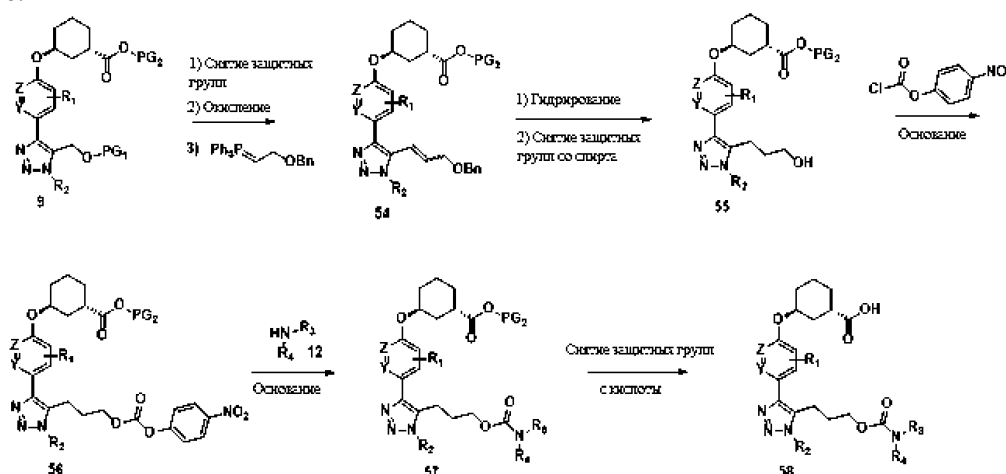
На схеме 9 описан синтез карбамоилоксиэтилтриазолилоксициклогексильных кислот 53. С защищенного спиртового промежуточного соединения 9 снимали защитные группы до соответствующего спирта, который затем окисляли до соответствующего альдегида (например, периодидан Десса-Мартина или окисление Сверна), который затем подвергали реакции олефинирования (например, реакции олефинирования Виттига или Петерсона), при помощи которой получали конечный олефин 49. Гидроборированием олефина 49 при конечном углероде (например, 9-BBN) с последующей окислительной обработкой получали соответствующий триазолэтиловый спирт 50. Осуществляли взаимодействие триазолэтилового спирта 50 с 4-нитрофенилхлорформатом в присутствии соответствующего основания с получением соответствующего триазол-4-нитрофенилкарбоната 51. Затем осуществляли взаимодействие триазол-4-нитрофенилкарбоната 51 с амином 12 в присутствии соответствующего основания с получением триазолкарбамата 52, который затем подвергали снятию защитных групп при помощи сложного эфира с получением требуемых карбамоилоксиэтилтриазолилоксициклоалкильных кислот 53.

Схема 9



На схеме 10 описан синтез карбамоилоксипропилтриазолилоксициклогексильных кислот 58. С защищенного спиртового промежуточного соединения 9 снимали защитные группы до соответствующего спирта, затем окисляли до соответствующего альдегида, который затем подвергали условиям олефинирования (например, реакция Виттига с реагентом с соответствующим образом защищенным спиртом, таким как 2-(бензилокси)этилиден), как показано, что обеспечивает олефин 54 в виде смеси цис/транс-изомеров. Гидрированием олефина с последующим снятием защитных групп со спирта (например, с применением гидрогенолиза с H_2) получали соответствующий триазольный спирт 55. Осуществляли взаимодействие триазольного спирта 55 с 4-нитрофенилхлорформатом в присутствии соответствующего основания с получением соответствующего триазол-4-нитрофенилкарбоната 56. Затем осуществляли взаимодействие триазол-4-нитрофенилкарбоната 56 с амином 12 в присутствии соответствующего основания с получением триазолкарбамата 57, который затем подвергали снятию защитных групп при помо-

щи сложного эфира с получением требуемого карбамоилоксипропилтриазолилоксициклоалкильных кислот 58.



Сокращения, использованные в настоящем документе, определены следующим образом: "1×" - однократно, "2×" - дважды, "3×" - трижды, "°C" - градусы по Цельсию, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "N" - нормальность концентрации, "M" - молярность концентрации, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "RBF" - круглодонная колба, "атм" - атмосферы, "psi" - фунты на квадратный дюйм, "конц." - концентрированный, "RCM" - метатезис с закрытием цикла, "нас." - насыщенный, "SFC" - сверхкритическая жидкостная хроматография, "MW" - молекулярная масса, "т.пл." - точка плавления, "э.и." - энантиомерный избыток, "MS" - 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" - обращенно-фазовая HPLC, "TLC" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "пОе" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, " ^1H " - протон, " δ " - дельта, "с" - синглет, "д" - дублет, "т" - триплет, "кв" - квартет, "м" - мультиплет, "ушир." - уширенный, "Гц" - Герц, и " α ", " β ", " γ ", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалистам в данной области техники.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
i-Pr	изопропил
Bu	бутил
i-Bu	изобутил
t-Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc или BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	алюминия трихлорид
AIBN	азо-бис-изобутиронитрил
BBr ₃	бора трибромид
BCl ₃	бора трихлорид
BEMP	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидрс 1,3,2-диазофосфорин
реагент BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
реагент Берджесса	1-метокси-N-триэтиламмонисульфонилметанимидат
CBz	карбобензилокси
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	цезия карбонат
Cu(OAc) ₂	меди(II) ацетат
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DEA	диэтиламин
реагент Десса-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид

DIEA, DIPEA или диизопропилэтиламин	
основание Хунига	
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	комплементарная ДНК
Dppp	(R)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2S,5S)-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	фильтр из стекловолокна
Grubbs II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)- дихлор(фенилметилеи)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
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 , 2M раствор
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₂ HPO ₄	дикалийфосфат (дикалия гидрофосфат)
KOAc	калия ацетат

K_3PO_4	калия ортофосфат
LAH	лития алюмогидрид
LG	уходящая группа
LiOH	лития гидроксид
MeOH	метанол
$MgSO_4$	магния сульфат
MsOH или MSA	метилсульфоная кислота/метансульфоная кислота
NaCl	натрия хлорид
NaH	натрия гидрид
$NaHCO_3$	натрия бикарбонат
Na_2CO_3	натрия карбонат
NaOH	натрия гидроксид
Na_2SO_3	натрия сульфит
Na_2SO_4	натрия сульфат
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH_3	аммиак
NH_4Cl	аммония хлорид
NH_4OH	аммония гидроксид
$NH_4^+HCO_2^-$	аммония формиат
NMM	N-метилморфолин
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$Pd(OAc)_2$	палладия(II) ацетат
Pd/C	палладированный уголь
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph_3PCl_2	трифенилфосфина дихлорид
PG	защитная группа
$POCl_3$	фосфора оксихлорид
PPTS	пиридиния <i>para</i> -толуолсульфонат
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
к. т.	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO_2	кремния оксид

SnCl ₂	олова(II) хлорид
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 ₂ N ₃	триметилсилилметилазид
T3P	пропанфосфоновой кислоты ангидрид
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота

VII. Примеры

Последующие примеры предложены в качестве иллюстративных, как часть объема и конкретные варианты осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Если не указано иное, то сокращения и химические обозначения характеризуются своими обычными и общепотребительными значениями. Если не указано иное, то описанные в настоящем документе соединения получали, выделяли и охарактеризовывали с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или они могут быть получены с их использованием.

В соответствующих случаях реакции проводили в атмосфере безводного азота (или аргона). Для безводных реакций использовали DRISOLV® производства EM. Для других реакций использовали растворители с чистотой "ЧДА" или "для HPLC". Если не указано иное, то все коммерчески полученные реагенты использовали в полученном виде.

Для охарактеризования и очистки примеров использовали методы HPLC-MS и препаративной/аналитической HPLC.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на спектрометрах Bruker или JEOL при 400 и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приводили в м.д. относительно тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные спектров ¹H-ЯМР обычно приводят в следующем порядке: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, ушир. с = уширенный синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, т = триплет, кв = квартет, септ = септет, м = мультиплет, каж. = кажущийся), постоянные взаимодействия (Гц) и интегрирование.

В примерах, где спектры ¹H-ЯМР регистрировали в d₆-DMSO, часто использовали алгоритм подавления сигнала воды. Этот алгоритм эффективно подавляет сигнал воды и любые пики протонов в том участке, обычно около 3,30-3,65 м.д., которые могут влиять на полное интегрирование протонов.

Термин "HPLC" относится высокоэффективному жидкостному хроматографу Shimadzu вместе с одним из следующих способов.

HPLC-1:

Колонка Sunfire C18 (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:вода (95:5).

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

HPLC-2:

XBridge Phenyl (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:вода (95:5).

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

HPLC-3:

Chiralpak AD-H, 4,6×250 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, 2,1×50 мм, частицы 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; скорость потока: 1,11 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

HPLC-5:

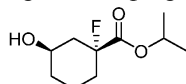
Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм.

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

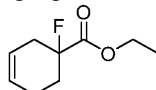
Подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 0,1% TFA.

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

Промежуточный продукт 1. (±)-цис-Изопропил-1-фтор-3-гидроксициклогексанкарбоксилат



Промежуточный продукт 1А. (±)-Этил-1-фторциклогекс-3-енкарбоксилат

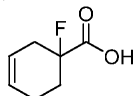


Смесь 20% бута-1,3-диена в толуоле (13,8 мл, 41,1 ммоль) и этил-2-фторакрилата (3,07 мл, смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (80 г SiO₂) с EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 10% EtOAc в течение 20 мин) с получением Промежуточного продукта 1А (3,80 г, 22,1 ммоль, выход 80%) в виде прозрачного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,79 (ддд, J=9,9, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 5,64-5,58 (м, 1H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,73-2,57 (м, 1H), 2,45-2,23 (м, 2H), 2,20-1,91 (м, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -162,69 (с, 1F).

Промежуточный продукт 1В. (±)-1-Фторциклогекс-3-енкарбоновая кислота

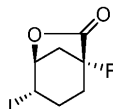


Смесь Промежуточного продукта 1А (3,80 г, 22,1 ммоль) и водн. LiOH (55,2 мл 2,0 М раствора, 110 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 добавлением конц. HCl (9,19 мл, 110 ммоль), а затем экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали в условиях вакуума с получением Промежуточного продукта 1В (3,0 г, 20,8 ммоль, выход 94%) в виде светло-желтоватого масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,81 (ддд, J=9,8, 4,6, 2,1 Гц, 1H), 5,66-5,58 (м, 1H), 2,76-2,59 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,22-1,92 (м, 3H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -163,02 (с, 1F).

Промежуточный продукт 1С. (±)-1-Фтор-4-йод-6-оксабицикло[3.2.1]октан-7-он



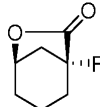
К смеси Промежуточного продукта 1В (3,0 г, 20,8 ммоль) в воде (20 мл) порциями добавляли NaHCO₃ (5,25 г, 62,4 ммоль) и перемешивали смесь до ее гомогенности. Добавляли водн. раствор I₂ (полученный путем растворения I₂ (5,81 г, 22,0 ммоль) и KI (20,7 г, 125 ммоль) в 20 мл воды) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. в темноте. Затем добавляли воду (100 мл), смесь экстрагировали DCM (3×25 мл), промывали 10% водн. Na₂S₂O₃ (2×20 мл) и водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Полученное неочищенное масло подвергали хроматографии (80 г SiO₂) с EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% EtOAc в течение 20 мин) с получением Промежуточного продукта 1С (3,53 г, 13,1 ммоль, выход 62,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,89 (дт, J=6,5, 3,5 Гц, 1H), 4,44 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=11,6, 1,9 Гц, 1H), 2,75 (тдд, J=11,3, 6,5, 3,3, 1,1 Гц, 1H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,34-2,17 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 1H);

¹³C-ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 172,2, 172,0, 93,6, 91,9, -78,4, -78,3, 39,2, 39,0, 29,7, 29,6, 28,4, 28,2, 20,2;

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -167,97 (с, 1F).

Промежуточный продукт 1D/ (±)-1-Фтор-6-оксабицикло[3.2.1]октан-7-он



К раствору промежуточного продукта 1С (350 мг, 1,30 ммоль) и AIBN (21 мг, 0,130 ммоль) в бензоле (5 мл) при 60°C порциями в течение 10 мин добавляли трис-(триметилсилил)силан (0,60 мл, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т., а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в EtOAc, промывали нас. водн. NH₄Cl, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (12 г

SiO₂) с EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 30% EtOAc в течение 10 мин) с получением Промежуточного продукта 1D (124 мг, 0,860 ммоль, выход 66,4%) в виде белого твердого вещества.

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -167,01 (с, 1F);

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,98-4,81 (м, 1H), 2,75 (дтдд, J=15,9, 6,8, 3,3, 1,7 Гц, 1H), 2,24-1,89 (м, 5H), 1,82-1,65 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 1H);

¹³C-ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 173,2, 173,0, 93,9, 92,3, 75,6, 75,5, 42,0, 41,9, 31,3, 31,1, 26,7, 17,7, 17,6.

Промежуточный продукт 1.

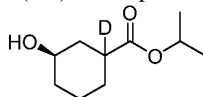
Ацетилхлорид (0,061 мл, 0,860 ммоль) при 0°C порциями добавляли к изопропанолу (3 мл), а затем перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Промежуточный продукт 1D (124 мг, 0,860 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т., а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученное неочищенное масло подвергали хроматографии (4 г SiO₂) с EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% EtOAc в течение 10 мин) с получением Промежуточного продукта 1 (140 мг, 0,685 ммоль, выход 80%) в виде прозрачного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,08 (септ, J=6,3 Гц, 1H), 3,91 (тт, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 2,68 (ушир. с, 1H), 2,28 (дддт, J=13,5, 9,0, 4,6, 2,1 Гц, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,82-1,62 (м, 4H), 1,37-1,22 (м, 7H);

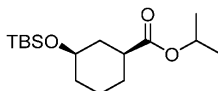
¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -162,93 (с, 1F);

¹³C-ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 170,9, 170,7, 95,7, 94,2, 69,3, 66,1, 40,7, 40,5, 33,9, 31,6, 31,4, 21,5, 19,1.

Промежуточный продукт 2. Изопропил-(3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилат-1-d



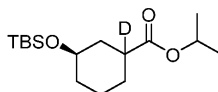
Промежуточный продукт 2A. Изопропил-(1S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (0,5 г, 2,68 ммоль) и имидазола (0,238 г, 3,49 ммоль) в DCM (4 мл) по каплям в течение 5 мин добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (0,486 г, 3,22 ммоль) в DCM (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли Et₂O (20 мл). Смесь промывали солевым раствором (10 мл); белую водную фазу разделяли, органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (80 г SiO₂) с использованием градиента EtOAc в гексане (от 0 до 20% в течение 15 мин) с получением (1S,3R)-изопропил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (0,60 г, 1,897 ммоль, выход 70,7%) в виде прозрачного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,08-4,95 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 1H), 2,40-2,21 (м, 1H), 2,09 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,94-1,76 (м, 3H), 1,50-1,35 (м, 1H), 1,34-1,17 (м, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,13-0,05 (м, 6H).

Промежуточный продукт 2B. Изопропил-(1S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору промежуточного продукта 2A (0,5 г, 1,66 ммоль) в THF (6,66 мл) при -78°C в атмосфере Ar добавляли раствор LDA (1,664 мл, 3,33 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 60 мин. Затем добавляли D₂O (0,90 мл, 49,9 ммоль), оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т., добавляли насыщенный водный водн. NH₄Cl (3 мл) и оставляли раствор нагреваться до к.т. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл), и объединенные органические экстракты промывали водн. HCl (10 мл 2 М раствора), насыщенным водн. NaHCO₃, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного (1S,3R)-изопропил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-карбоксилата (0,50 г, 1,66 ммоль) в виде масла (использовали на следующей стадии без дополнительной очистки).

LCMS, [M+H]⁺=302,1.

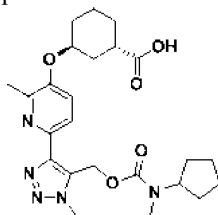
Промежуточный продукт 2.

К раствору промежуточного продукта 2B (0,53 г, 1,758 ммоль) в THF (3 мл) при к.т. добавляли BU₄NF (3,52 мл 1 М раствора, 3,52 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили добавлением 1,5 М водн. фосфата калия (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический экстракт концентрировали в условиях вакуума и подвергали хроматографии (24 г SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 30 мин, затем при 100% EtOAc в течение 10 мин) с получением Промежуточного продукта 2 (0,17 г, 0,908 ммоль, выход 51,6%).

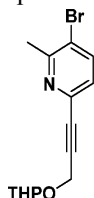
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,02 (дт, J=12,6, 6,2 Гц, 1H), 4,11 (т, J=4,3 Гц, 1H), 1,84 (д, J=4,1 Гц, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 5H), 1,24 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Пример 1.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((Циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



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

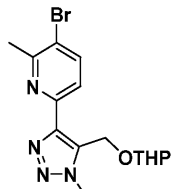


К раствору 2,5-дибром-6-метилпиридина (5 г, 21,11 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2Н-пирана (4,44 г, 31,7 ммоль) в MeCN (42,2 мл) добавляли Et₃N (8,83 мл, 63,3 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере N₂, а затем добавляли хлорид транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,74 г, 1,06 ммоль) 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 промывали слой EtOAc (2×10 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,0 г, 20,3 ммоль, выход 96%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,4, 0,4 Гц, 1H), 4,91 (т, J=3,3 Гц, 1H), 4,61-4,45 (м, 2H), 3,98-3,81 (м, 1H), 3,66-3,44 (м, 1H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 2H).

LCMS, [M+H]⁺=298,0.

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



Раствор соединения 1А (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 условиях вакуума, и растворяли остаток в THF (20 мл). К смеси при 0°C добавляли TBAF (20,3 мл 1 М раствора в THF, 20,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин реакция была завершена согласно данным аналитической HPLC. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,03 (ушир. с, 1H), 5,39-5,23 (м, 4H), 4,81-4,76 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,91 (ддд, J=11,3, 7,9, 3,3 Гц, 1H), 3,65-3,48 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,88-1,68 (м, 2H), 1,56 (ушир. с, 2H).

В качестве альтернативы соединение 1В может быть синтезировано согласно следующей методике.

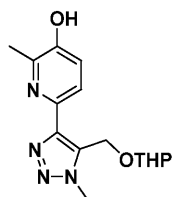
К перемешанному раствору соединения 1А (4,0 г, 13,5 ммоль) в DMF (45 мл) в атмосфере N₂ добавляли NaN₃ (2,63 г, 40,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 36 ч, затем охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли K₂CO₃ (3,73 г, 27,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 10 мин. По каплям добавляли CH₃I (1,27 мл, 20,3 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Оставшуюся смесь продуктов (региоизомеры 2 N-метилтриазола) разделяли методом флэш-хроматографии (колонка с 40 г Redisep® SiO₂, элюирование 21% EtOAc в гексанах). Целевой региоизомер, указанное в заголовке соединения 1В, выделяли в виде белого твердого вещества (1,0 г, 21%).

LCMS, [M+2]⁺=355,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 5,27

(с, 2H), 4,68-4,77 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 1,67-1,80 (м, 2H), 1,56-1,62 (м, 2H), 1,49-1,55 (м, 2H).

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

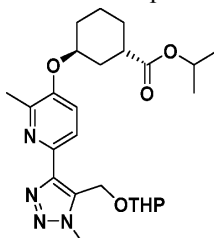


К дегазированному раствору (продувка Ar, 3×) соединения 1В (213 мг, 0,60 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксборолана (230 мг, 0,91 ммоль) и КОАс (178 мг, 1,81 ммоль) в THF добавляли Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т. и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт-боронат переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. К раствору неочищенного 2-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридина (241 мг, 0,603 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли H₂O₂ (0,19 мл 30% водного раствора, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением нас. водн. Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 5,28 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,63-3,48 (м, 1H), 1,72 (с, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H).

LCMS, [M+H]⁺=291,2.

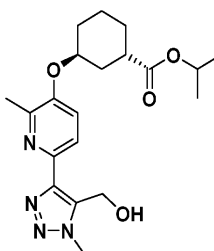
1D. Изопропил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 1С (1,18 г, 4,06 ммоль) и (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (синтезирован в соответствии с методикой, описанной в US 2007/0197788 A1, 1,51 г, 8,13 ммоль) в толуоле (81 мл) добавляли Bu₃P (3,17 мл, 12,2 ммоль). К этой перемешанной смеси порциями добавляли (Е)-диацен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (3,08 г, 12,2 ммоль), реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 120 мин, а затем охлаждали до к.т. В этот момент методом LCMS реакционной смеси обнаруживали присутствие целевого продукта. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 2,62 ммоль, выход 64,4%) в виде белой пены.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,45-5,24 (м, 2H), 5,04 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H), 4,83-4,64 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,91 (ддд, J=11,2, 7,9, 3,1 Гц, 1H), 3,64-3,48 (м, 1H), 2,93-2,71 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,23-1,45 (м, 14H), 1,26 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 6H).

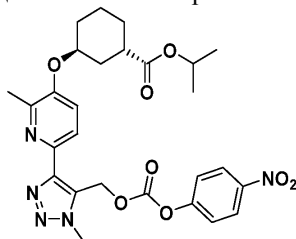
1E. Изопропил-(1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 1D (1,7 г, 3,71 ммоль) в MeOH (37 мл) добавляли пиридиния паратолуолсульфонат (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. NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума и подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,36 г, 3,63 ммоль, выход 98%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 4,96 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,80-2,64 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,07-1,50 (м, 8H), 1,18 (дд, J=6,4, 2,2 Гц, 6H).

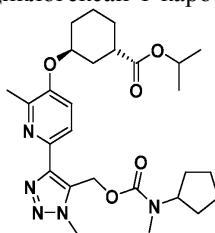
1F. Изопропил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 1E (1,36 г, 3,63 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (2,20 г, 10,9 ммоль) в DCM (36,3 мл) добавляли пиридин (1,47 мл, 18,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. В этот момент методом LCMS обнаруживали целевой продукт. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,66 г, 3,08 ммоль, выход 85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,05 (квинт, J=6,2 Гц, 1H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,91-2,73 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,21-1,61 (м, 9H), 1,27 (дд, J=6,3, 1,9 Гц, 6H).

1G. Изопропил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 1F (5 г, 9 мкмоль) и DIPEA (1,5 мкл, 9 мкмоль) в THF (0,5 мл) добавляли N-метилциклопентанамин (1 мг, 9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, после чего методом LCMS обнаруживали целевой продукт. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, остаток растворяли в EtOAc и промывали водн. 1N NaOH (5×10 мл) до исчезновения желтого окрашивания. Органический слой концентрировали в условиях вакуума. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

LCMS, [M+H]⁺=514,4.

Пример 1.

К перемешанному раствору соединения 1G (4,6 мг, 9 мкмоль) в THF (0,5 мл), MeOH (0,1 мл) и воде (0,1 мл) при к.т. добавляли водн. LiOH·H₂O (0,023 мл 2,0 М раствора, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, после чего методом LCMS обнаруживали расходование всего исходного вещества. Смесь подкисляли до pH ~1 добавлением по каплям 1 М водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл); объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX®, Axia 5 мкм C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения в виде масла (3,2 мг, 75%).

LCMS, [M+H]⁺=472,3.

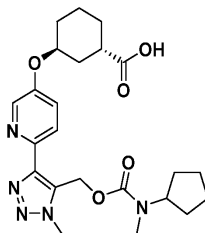
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (ушир. с, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,66 (ушир. с, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,10-1,31 (м, 17H).

hLPA1 IC₅₀=24 нМ.

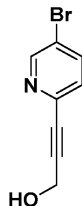
Метод анализа гистамина in vivo на мышах CD-1: -97% гистамина в дозе 3 мг/кг примера 1.

Пример 2.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((Циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



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



К раствору 3,6-дибромпиридина (25,0 г, 100 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (8,70 мл, 149 ммоль) в MeCN (141 мл) добавляли Et₃N (33,2 мл, 240 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере Ar (продувка Ar, 3×), после чего добавляли хлорид транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (2,96 г, 4,22 ммоль) и CuI (0,804 г, 4,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере Ar в течение 14 ч; смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали EtOAc (3×50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,6 г, выход 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H).

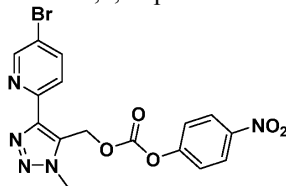
2B. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол



К дегазированному (продувка Ar, 3×) раствору соединения 2A (1,9 г, 8,40 ммоль) в диоксане (42,0 мл) добавляли хлор(пентаметилциклопентадиенил)-бис-(трифенилфосфин)рутений(II) (0,402 г, 0,504 ммоль). Смесь трижды дегазировали в атмосфере Ar и добавляли TMSCH₂N₃ (1,87 мл, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч в атмосфере Ar, затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Маслянистый остаток растворяли в THF (90 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (5,40 мл 1,0 М раствора в THF; 5,40 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего добавляли твердый NaHCO₃ (4 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 4,59 ммоль, выход 102%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,16 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,68 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H).

2C. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(4-нитрофенил)карбонат

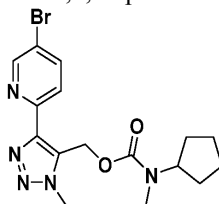


К раствору соединения 2B (1,22 г, 4,31 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли пиридин (1,74 мл, 21,55 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформат (1,74 г, 8,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Оставшееся твердое вещество растирали с CH₂Cl₂ и фильтровали с получением чистого указанного в заголовке соединения. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (SiO₂; равномерный градиент от 0 до

100% EtOAc в DCM, 20 мин); это очищенное вещество объединяли с ранее измельченным соединением с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,66 г, 86%).

LCMS, $[M+H]^+ = 434,1$.

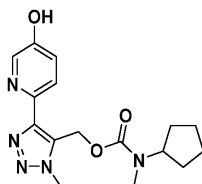
2D. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентил(метил)карбамат



К раствору соединения 2C (140 мг, 0,31 ммоль) в THF (6,2 мл) добавляли iPr_2NEt (109 мкл, 0,62 ммоль) и 1-циклобутил-N-метилметанамин (31 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, -78%).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (дд, $J=2,4$, 0,7 Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=8,6$, 0,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,6$, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 2,88-2,59 (м, 3H), 1,87-1,38 (м, 9H).

2E. (4-(5-Гидроксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)-карбамат

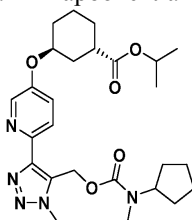


К дегазированному (продувка Ar , 3×) раствору соединения 2D (151 мг, 3,70 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобонола) (1,41 г, 5,55 ммоль) и ацетата калия (1,45 г, 14,8 ммоль) в THF (25 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,271 г, 0,370 ммоль), реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи в атмосфере Ar , а затем охлаждали до к.т. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в условиях вакуума. Оставшийся неочищенный продукт-боронат растворяли в EtOAc (15 мл) и при 0°C порциями осторожно добавляли H_2O_2 (1,62 мл 30% водн. раствора, 18,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем охлаждали 0°C, гасили добавлением нас. водн. раствора $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (962 мг, 75%).

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (дд, $J=3,0$, 0,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,6$, 0,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,7$, 3,0 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 2,76 (ушир. с, 3H), 1,92-1,43 (м, 8H).

LCMS, $[M+H]^+ = 332,3$.

1G. Изопропил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 2E (962 мг, 2,79 ммоль), (1S,3R)-изопропил-3-гидроксциклогексанкарбоксилата (934 мг, 5,01 ммоль) и Bu_3P (1,74 мл, 6,96 ммоль) в толуоле (55 мл) добавляли (E)-диазен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (1,76 г, 6,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 7 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и фильтровали через Celite®, который промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (786 мг, 55%).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,8$, 2,9 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,05 (дт, $J=12,5$, 6,3 Гц, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 2,95-2,64 (м, 4H), 2,12-2,08 (м,

1H), 2,03-1,87 (м, 4H), 1,82-1,41 (м, 12H), 1,29-1,19 (м, 6H).

LCMS, $[M+H]^+=500,4$.

Пример 2.

К раствору соединения 2F (786 мг, 1,53 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли водн. LiOH (3,06 мл 2N раствора, 6,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, после чего корректировали до pH ~5 и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл), промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество растворяли в 3 мл EtOAc и оставляли отстаиваться в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества (600 мг, 83%).

LCMS, $[M+H]^+=458,2$.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 8,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,45 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,88-4,73 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,72 (ушир. с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 3H), 1,79-1,57 (м, 9H), 1,56-1,43 (м, 4H).

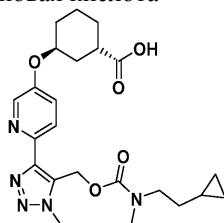
HPLC-1: RT=7,99 мин, чистота=100%;

HPLC-2: RT=7,81 мин, чистота=100%.

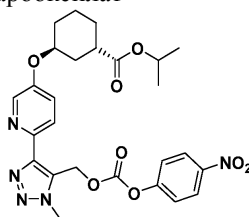
hLPA1 IC₅₀=19 нМ.

Пример 3.

(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



3A. Изопропил-1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

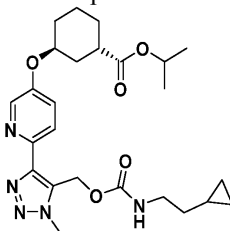


Указанное в заголовке соединение получали согласно той же последовательности синтеза, что и описанная для примера 1F, за исключением того, что в качестве исходного вещества 2,5-дибромпиридин использовали вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43-8,25 (м, 3H), 8,23-8,10 (м, 1H), 7,47-7,31 (м, 3H), 6,11- 5,77 (м, 2H), 5,20-4,95 (м, 1H), 4,79-4,63 (м, 1H), 4,31-4,19 (м, 3H), 2,92-2,71 (м, 1H), 2,12-1,54 (м, 8H), 1,35-1,20 (м, 6H).

LCMS, $[M+H]^+=540,2$.

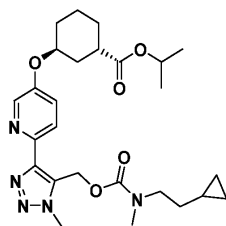
3B. Изопропил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору примера 3A (10 мг, 9,3 мкмоль) и iPr₂NEt (6,5 мкл, 0,037 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 2-циклопропилэтанамин (0,8 мг, 9,3 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8 мг, 80%).

LCMS, $[M+H]^+=486,4$.

3B. Изопропил-(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения 3A (50 мг, 0,103 ммоль) и MeI (0,129 мл, 0,257 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaN (10 мг 40% суспензии в масле, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS, [M+H]⁺=500,4.

Пример 3.

К перемешанному раствору соединения 3B (5 мг, 10 мкмоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,10 мл) и воде (0,15 мл) при к.т. добавляли водн. LiOH (0,015 мл 2 М раствора, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь подкисляли до pH 2,3 добавлением по каплям 1 М водн. HCl, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX®, Axia 5 мкм C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения в виде масла (4,2 мг, 92%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (ушир. с, 1H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,48-5,30 (м, 2H), 4,57 (ушир. с, 1H), 3,89 (ушир. с, 3H), 3,09-2,88 (м, 2H), 2,56 (д, J=16,8 Гц, 4H), 2,46 (ушир. с, 1H), 1,80-1,53 (м, 5H), 1,51-1,25 (м, 5H), 1,20-0,93 (м, 4H).

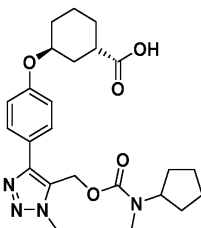
LCMS, [M+H]⁺=458,4.

HPLC-4: RT=1,42 мин, чистота = 100%.

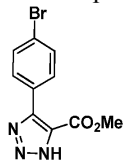
hLPA1 IC₅₀=19 нМ.

Пример 4.

(рац)-транс-3-(4-(5-(((Циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксид)циклогексан-1-карбоновая кислота



4A. Метил-4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

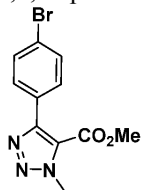


К перемешанному раствору 4-бромбензальдегида (1,0 г, 5,40 ммоль), метил-2-цианоацетата (0,536 г, 5,40 ммоль) и Et₃N·HCl (2,23 г, 16,2 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере N₂ добавляли NaN₃ (1,12 г, 17,3 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь медленно вливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Re-disep® SiO₂, элюирование 40% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 16%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=284,0.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 15,91 (ушир. с, 1H), 7,75-7,85 (м, 4H), 3,82 (м, 3H).

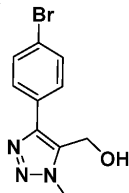
4В. Метил-4-(4-бромфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



К перемешанному раствору соединения 4А (250 мг, 0,886 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (122 мг, 0,886 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. в течение 30 мин. Добавляли CH_3I (0,06 мл, 0,886 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO_2 , элюирование 30% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества. Методами 1H -ЯМР и LCMS обнаруживали присутствие смеси региоизомеров триазола в соотношении 3:1 (с указанным в заголовке соединением в качестве основного изомера), которую переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

LCMS, $[M+H]^+ = 296,0$.

4С. (4-(4-Бромфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

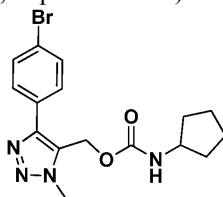


К раствору соединения 4В (250 мг, 0,844 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли LiAlH (0,93 мл 1 М раствора в THF; 0,93 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили добавлением воды (0,5 мл) и водн. NaOH (0,5 мл 10% раствора). Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO_2 , элюирование 55% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 26%) в виде не совсем белого твердого вещества. Два региоизомера разделяли методом препаративной HPLC (колонка: Symmetry C8 (300×19) мм 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% HCO_2H в воде; подвижная фаза В: MeCN, скорость потока: 17,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/45, 35/60). Целевой N-метилрегиоизомер триазола 4С выделяли в виде белого твердого вещества (60 мг 26%), и структурно подтверждали на N-метильной группе путем проведения исследований методом протонного ЯМР-NOE.

LCMS, $[M+H]^+ = 270,0$.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 7,80-7,60 (м, 4H), 5,59 (т, $J=6,0$ Гц, 1H) 4,66 (д, $J=3$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H).

4D. (4-(4-Бромфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентилкарбамат

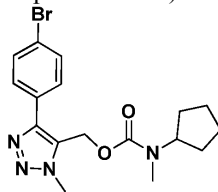


К перемешанному раствору циклопентанкарбоновой кислоты (63,9 мг, 0,559 ммоль) и соединения 4С (150 мг, 0,559 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли Et_3N (0,10 мл, 0,84 ммоль) и Ph_2PON_3 (0,2 мл, 0,671 ммоль) и перемешивали полученный раствор при 110°C в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., летучие вещества удаляли в условиях вакуума и подвергали неочищенный продукт хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO_2 , элюирование 38% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 71%) в виде не совсем белого твердого вещества.

LCMS, $[M+H]^+ = 379,0$.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,90-4,00 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,50-1,80 (м, 3H), 1,30-1,50 (м, 4H).

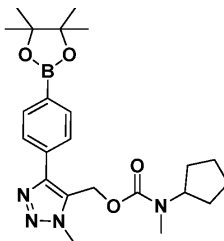
4E. (4-(4-Бромфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентил(метил)карбамат



К перемешанному раствору соединения 4D (200 мг, 0,527 ммоль) и DMF (4 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (19 мг 60% суспензии в минеральном масле, 0,79 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. При 0°C добавляли йодметан (0,049 мл, 0,79 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили водн. HCl (5 мл 1,5N раствора), разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 40% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 96%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=395,0.

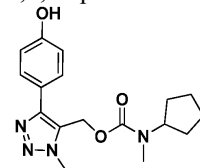
4F. (1-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентил(метил)карбамат



К перемешанному раствору соединения 4E (700 мг, 1,78 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (678 мг, 2,67 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли KOAc (349 мг, 3,56 ммоль), и дегазировали реакционную смесь N₂ в течение 5 мин. Добавляли аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида и толуола (73 мг, 0,089 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой Celite®, промывали EtOAc (50 мл), и концентрировали объединенные органические фильтраты в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (колонка с 24 г Redisep® SiO₂, элюирование 75% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 89%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=441,2.

4G (4-(4-Гидроксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентил(метил)карбамат

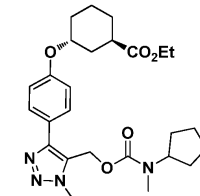


К раствору соединения 4F (700 мг, 1,590 ммоль) в смеси THF (20 мл) и воды (7 мл) добавляли натрия пербората моногидрат (317 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 60% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=331,2.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,63 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,20-4,50 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,60-1,80 (м, 4H), 1,40-1,60 (м, 4H).

4H. (рац)-транс-Этил-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокс)циклогексанкарбоксилат



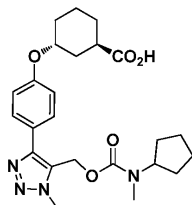
К перемешанному раствору соединения 4G (300 мг, 0,908 ммоль), ди-трет-бутил-азодикарбоксилата (627 мг, 2,72 ммоль) и Ph_3P (714 мг, 2,72 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли этил-3-гидроксициклогексанкарбоксилат (рацемический цис-изомер; 313 мг, 1,82 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (колонка с 24 г Redisep® SiO_2 , элюирование 40% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 56%) в виде бесцветного масла.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=485,2$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,12 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,70-2,90 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,80-2,10 (м, 4H), 1,40-1,80 (м, 13H), 1,10-1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 4.

(рац)-транс-3-(4-(5-(((Циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота



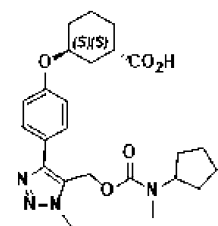
К перемешанному раствору соединения 4H (260 мг, 0,429 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (31 мг, 1,29 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали Et_2O (20 мл) для удаления следов неполярных примесей. Водный слой нейтрализовали добавлением водн. HCl (2,0 мл 1,5N раствора) и экстрагировали 5% MeOH в CHCl_3 (25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Symmetry C8 (300×19) мм 10 мкм; подвижная фаза A: 0,1% HCOOH в воде; подвижная фаза B: MeCN, скорость потока: 17,0 мл/мин; время (мин)/% B: 0/30, 20/100) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=457,2$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,75-4,76 (м, 1H), 4,31-4,50 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,77-2,81 (м, 4H), 2,07-2,10 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 3H), 1,49-1,79 (м, 12H). hLPA1 $\text{IC}_{50}=18$ нМ.

Пример 5 и Пример 6

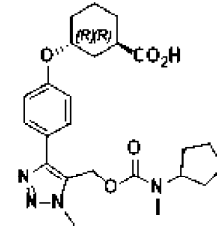
Пример 5



(1S,3S)-3-(4-(5-

(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота

Пример 6



(1R,3R)-3-(4-(5-

(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота

Отдельные энантиомеры примера 4 разделяли методом хиральной SFC (колонка/размеры: Chiralpak IC (250×21) мм, 5 мкм; % CO_2 : 60%; % соразтворителя: 40% (0,25% DEA в MeOH); общий поток: 60 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 25°C; УФ: 250 нм).

Пример 5 (37 мг, 18%) выделяли в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=457,2$. OR $[\alpha]^{24,8}_{\text{D}}=(+14,0$ (с 0,10, MeOH).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,66 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,75-4,76 (м, 1H), 4,31-4,50 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,77-2,81 (м, 4H), 2,07-2,10 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 3H), 1,49-1,79 (м, 12H).

hLPA1 $\text{IC}_{50}=6$ нМ.

Метод анализа гистамина in vivo на мышах: -90% гистамина в дозе 3 мг/кг примера 5

Пример 6 (35 мг, 17%) выделяли в виде белого твердого вещества.

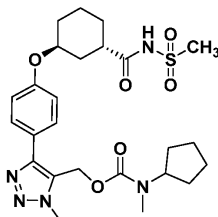
LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=457,2$. OR $[\alpha]^{25,2}_{\text{D}}=(-14,0$ (с 0,10, MeOH).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,75-4,76 (м, 1H), 4,31-4,50 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,77-2,81 (м, 4H), 2,07-2,10 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 3H), 1,49-1,79 (м, 12H).

hLPA1 $\text{IC}_{50}=1314$ нМ.

Пример 7.

(1-Метил-4-(4-(((1S,3S)-3-((метилсульфонил)карбамоил)циклогексил)окси)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилциклопентил(метил)карбамат



К перемешанному раствору примера 5 (10 мг, 0,022 ммоль) и метансульфонамида (3 мг, 0,033 ммоль) в смеси DCM (0,5 мл) и DMF (0,5 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (3,21 мг, 0,026 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (6,30 мг, 0,033 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire C18 (150×19) мм 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% HCO_2H в воде; подвижная фаза В: MeCN, скорость потока: 16,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/30, 30/100) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

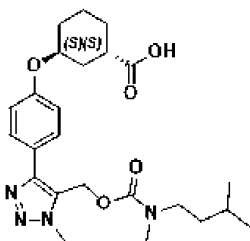
LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=534,4$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,78-2,89 (м, 5H), 1,59-2,10 (м, 17H).

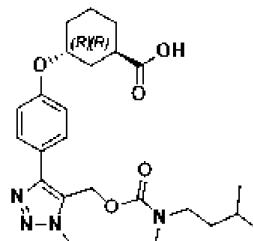
hLPA1 $\text{IC}_{50}=3750$ нМ.

Пример 8 и Пример 9

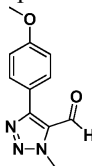
Пример 8



Пример 9



8А. 4-(4-Метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид

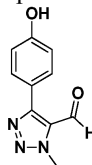


К перемешанному раствору 4-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазола (35 г, 185 ммоль) в THF (860 мл) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (111 мл 2,5М раствора в гексанах, 277 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 ч. При -78°C добавляли DMF (22 мл, 277 ммоль), реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем медленно гасили добавлением нас. водн. NH_4Cl и экстрагировали DCM (3×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (колонка с 330 г Redisep® SiO_2 , элюирование 20% EtOAc в n -гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, 48%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=218,2$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,04 (с, 1H), 7,84 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,31 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

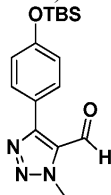
8В. 4-(4-Гидроксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид



К перемешанному раствору соединения 8А (8,4 г, 38,7 ммоль) в DCM (160 мл) при 0°C по каплям добавляли BBr_3 (11 мл, 116 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили осторожным добавлением ледяной воды, нейтрализовали добавлением 10% водн. NaHCO_3 и экстрагировали DCM (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (250 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли DCM, сформировавшееся твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,04 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,71 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 4,28 (с, 3H).

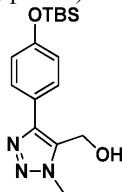
8С. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид



К перемешанному раствору соединения 8В (1,0 г, 4,92 ммоль) и имидазола (0,670 г, 9,84 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли TBSCl (0,890 г, 5,91 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N_2 в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали ее EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (150 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 24 г Redisep® SiO_2 , элюирование 25% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,07 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,24 (с, 6H).

8D. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

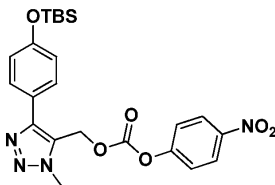


К охлажденному до 0°C раствору соединения 8С (1,25 г, 3,94 ммоль) в THF (30 мл) добавляли NaBH_4 (0,223 г, 5,91 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (150 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 24 г Redisep® SiO_2 , элюирование 60% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 56%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=320,3$.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,24 (с, 6H).

8Е. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(4-нитрофенил)карбонат

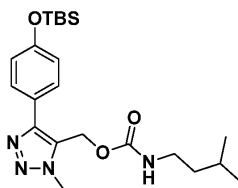


К перемешанному раствору соединения 8D (500 мг, 1,565 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,50 мл, 3,13 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (379 мг, 1,88 ммоль) и перемешивали полученный бледно-желтый раствор при к.т. в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 24 г Redisep® SiO_2 , элюирование 40% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=485,2$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,30 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,23 (с, 6H).

8F. (4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилизопентилкарбамат

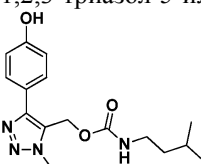


К перемешанному раствору соединения 8E (240 мг, 0,496 ммоль) и Et₃N (0,20 мл, 1,49 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 3-метилбутан-1-амин (86 мг, 0,991 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 65% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 70%) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=433,4.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,27-3,19 (м, 2H), 1,30-1,50 (м, 3H), 0,97-1,00 (с, 9H), 0,91-0,96 (м, 6H), 0,23 (с, 6H).

8G. (4-(4-Гидроксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метилизопентилкарбамат

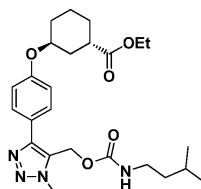


К перемешанному раствору соединения 8F (150 мг, 0,347 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,52 мл 1 М раствора в THF; 0,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 85% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=319,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,15 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,55-1,70 (м, 1H), 1,40 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H).

8H. (рац)-транс-(Этил-3-(4-(5-(((изопентилкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат

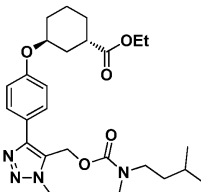


К перемешанному раствору соединения 8G (100 мг, 0,314 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилата (217 мг, 0,942 ммоль) и Ph₃P (247 мг, 0,942 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли этил-3-гидроксициклогексанкарбоксилат (рацемический цис-изомер; 135 мг, 0,785 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и подвергали неочищенный продукт хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 22% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 60%) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=473,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,66 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,09 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,13 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 3,15 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,80-2,90 (м, 1H), 1,60-2,00 (м, 6H), 1,20-1,35 (м, 9H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 6H).

8I. (рац)-транс-Этил-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К перемешанному раствору соединения 8H (90 мг, 0,190 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере N₂ при 0°C порциями добавляли NaNH (9 мг 60% суспензии в минеральном масле, 0,38 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли йодметан (0,020 мл, 0,29 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом Combiflash хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 75% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 64%) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=487,2.

Пример 8 и Пример 9.

К перемешанному раствору соединения 8I (50 мг, 0,103 ммоль) в смеси THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (7,0 мг, 0,308 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали Et₂O (20 мл) для удаления неполярных примесей. Водный слой нейтрализовали добавлением водн. HCl (2,0 мл 1,5N раствора) и экстрагировали MeOH в CHCl₃ (5%, 25 мл смеси). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Sunfire C18 (250×30) мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM NH₄OAc в воде; подвижная фаза B: MeCN, скорость потока: 15,0 мл/мин; время (мин)/% B: 0/30, 8/40), а затем разделяли отдельные энантиомеры методом хиральной SFC.

Пример 8 (17 мг, 28%) получали в виде смолистого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=459,2. OR [α]_D^{25,1}=(+10,0 (с 0,10, MeOH).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,64-7,70 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,36-5,38 (м, 2H), 4,72-4,75 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,23-3,26 (м, 1H), 2,82-2,90 (м, 4H), 2,06-2,11 (м, 1H), 1,92-1,94 (м, 3H), 1,57-1,80 (м, 4H), 1,31-1,45 (м, 4H), 0,82-0,96 (м, 6H).

hLPA1 IC₅₀=87 нМ.

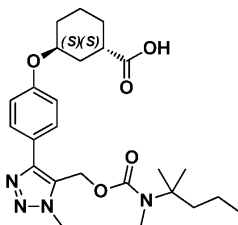
Пример 9 (14 мг, 24%) получали в виде смолистого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=459,2. OR [α]_D^{25,1}=(-2,0 (с 0,10, MeOH).

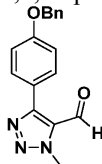
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,64-7,70 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,36-5,38 (м, 2H), 4,72-4,75 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,23-3,26 (м, 1H), 2,82-2,90 (м, 4H), 2,06 -2,11 (м, 1H), 1,92-1,94 (м, 3H), 1,57-1,80 (м, 4H), 1,31-1,45 (м, 4H), 0,82-0,96 (м, 6H). hLPA1 IC₅₀=65 нМ.

Пример 10.

(1S,3S)-3-(4-(1-Метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоновая кислота



10A. 4-(4-(Бензилокси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегид

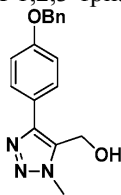


К перемешанной смеси соединения 8B (5,5 г, 27,1 ммоль) и K₂CO₃ (5,61 г, 40,6 ммоль) в MeCN (60 мл) при к.т. добавляли бензилбромид (3,54 мл, 29,8 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали DCM (200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (7,50 г, 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

LCMS, [M+H]⁺=294,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10,06 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33-7,49 (м, 5H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,37 (с, 3H).

10B. (4-(4-(Бензилокси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

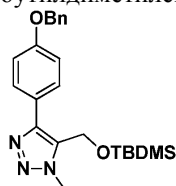


К перемешанному раствору соединения 10A (8 г, 27,3 ммоль) в THF (60 мл) и MeOH (60 мл) при 0°C в атмосфере N₂ порциями добавляли NaBH₄ (1,14 г, 30,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (400 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 83%) в виде белого твердого вещества. Этот неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

LCMS, [M+H]⁺=296,2.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,57 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,47-7,33 (м, 5H), 7,04 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,81 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,77 (т, J=5,4 Гц, 1H).

10C. 4-(4-(Бензилокси)фенил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол

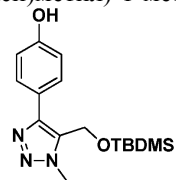


К перемешанному раствору соединения 10B (7 г, 23,70 ммоль) и имидазола (4,84 г, 71,1 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли TBSCl (4,29 г, 28,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (400 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Этот неочищенный продукт 10C использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS, [M+H]⁺=410,2.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,33-7,50 (м, 5H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

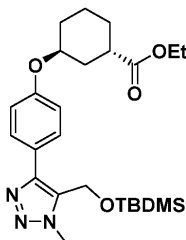
10D 4-(5-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенол



К дегазированному (барботирование N₂ в течение 10 мин) раствору соединения 10C (8,0 г, 19,53 ммоль) в MeOH (150 мл) при к.т. добавляли 10% Pd/C (1 г, 0,940 ммоль). Реакционную смесь дегазировали H₂ в течение 5 мин, затем перемешивали при к.т. давлением H₂ 1 атм в течение 5 ч, затем атмосферу H₂ удаляли и заменяли N₂. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали MeOH (200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 76%) в виде белого твердого вещества. Этот неочищенный продукт 10D использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS, [M+H]⁺= 320,2.

10E. (рац)-транс-Этил-3-(4-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксид)циклогексанкарбоксилат

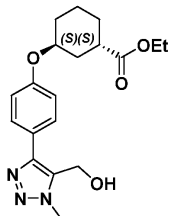


К перемешанному раствору соединения 10D (2,75 г, 8,61 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилата (7,93 г, 34,4 ммоль) и Ph₃P (9,03 г, 34,4 ммоль) в THF (80 мл) добавляли (рац)-цис-этил-3-гидроксицикло-

гексанкарбоксилат (5,93 г, 34,4 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 120 г Redisep® SiO₂, элюирование 40% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 65%) в виде бесцветной жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=474,2.

10F. (1S,3S)-Этил-3-(4-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексанкарбоксилат



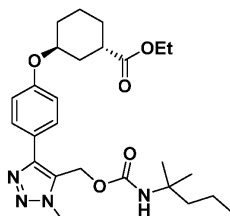
К перемешанному раствору соединения 10E (200 мг, 0,211 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,317 мл 1 М раствора в THF; 0,317 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 75% EtOAc в н-гексанах). Полученный тем самым рацемический продукт разделяли методом хиральной SFC (Luxcellulose-2 (250×21,5) мм, 5 мкм; % CO₂: 70%; % сорбент: 30% (0,25% DEA в MeOH); общий поток: 70 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 35°C; УФ: 230 нм). Целевой S,S-энантиомер соединения 10F (40 мг, 50%) выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=360,2.

Оптическое вращение [α]_D²⁵=(+30 (с 0,10, MeOH).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,72-4,76 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,16 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,80-2,88 (м, 1H), 2,03-2,11 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 3H), 1,57-1,82 (м, 4H), 1,25-1,30 (м, 3H).

10G. (1S,3S)-Этил-3-(4-(1-метил-5-(((2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат

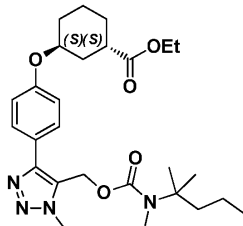


К раствору соединения 10F (50 мг, 0,14 ммоль), 2,2-диметилпентановой кислоты (18 мг, 0,139 ммоль) и Et₃N (0,029 мл, 0,21 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли Ph₂PON₃ (0,036 мл, 0,167 ммоль), полученный бледно-желтый раствор перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и подвергали неочищенный продукт хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 50% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=487,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,65 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,15 (с, 1H), 2,86 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,07 (ушир. с, 1H), 1,89-1,99 (м, 3H), 1,60-1,80 (м, 4H), 1,20-1,40 (м, 8H), 0,95-0,88 (м, 6H).

10H. (1S,3S)-Этил-3-(4-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К перемешанному раствору соединения 10G (40,0 мг, 0,082 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере N₂ при 0°C порциями добавляли NaH (4 мг 60% суспензии в минеральном масле, 0,16 ммоль) и перемешивали.

вали в течение 30 мин. Затем добавляли йодметан (7,71 мкл, 0,123 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO₂, элюирование 75% EtOAc в н-гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 73%) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS, [M+H]⁺=501,2.

Пример 10.

К перемешанному раствору соединения 10H (30,0 мг, 0,060 ммоль) в THF (1,5 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (4,3 мг, 0,18 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали Et₂O (20 мл) для удаления следов неполярных примесей. Водный слой нейтрализовали добавлением водн. HCl (2,0 мл 1,5N раствора) и экстрагировали 5% MeOH в CHCl₃ (25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Оставшийся неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Kinetex Бифенил 100A (2500×21,1) мм 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% HCO₂H в воде; подвижная фаза В: MeCN, скорость потока: 18,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/40, 32/75, 35/95) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

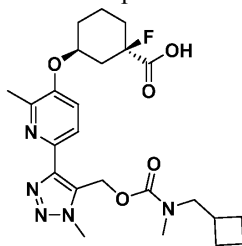
LCMS, [M+H]⁺=473,2.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,63 (д, J=8,80 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,80 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,83-4,89 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,72-2,76 (м, 1H), 2,06-2,10 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 3H), 1,40-1,77 (м, 6H), 1,29 (с, 6H), 1,11-1,24 (м, 2H), 0,08-0,84 (м, 3H).

hLPA1 IC₅₀=23 нМ.

Пример 11.

(рац)-3-(((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 11 получали в соответствии с методикой примера 2 путем использования Промежуточного продукта 1 вместо (1S,3R)-изопропил-3-гидрокси-циклогексан-карбоксилата в методике синтеза примера 2F (реакция Мицунобу).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00-7,89 (м, 1H), 5,53-5,32 (м, 2H), 5,00 (ушир. с, 1H), 4,21 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,32 (дд, J=10,8, 7,5 Гц, 2H), 2,92 (д, J=13,6 Гц, 3H), 2,75 (д, J=2,6 Гц, 3H), 2,55 (дт, J=15,5, 7,8 Гц, 1H), 2,47-2,27 (м, 1H), 2,24-1,77 (м, 10H), 1,76-1,58 (м, 3H);

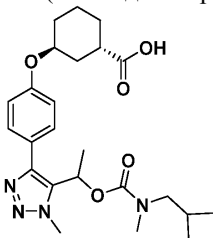
¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -76,0 (с, F из TFA), -154,4 (с, 1F).

LCMS, [M+H]⁺=490,4.

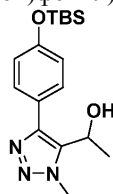
hLPA1 IC₅₀=12 нМ.

Пример 12.

(1S,3S)-3-(4-(5-(1-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)



12A. 1-(4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-ол



К охлажденному до -40°C раствору соединения 8C (279 мг, 0,879 ммоль) в THF (18 мл) добавляли CH_3MgBr (439 мкл 3 М раствора в THF, 1,32 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума и подвергали хроматографии (SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин) с получением соединения 12A (230 мг, -78%) в виде масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,33 (дд, $J=6,8$, 3,5 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 1,96 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 1,64 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,22 (с, 6H).

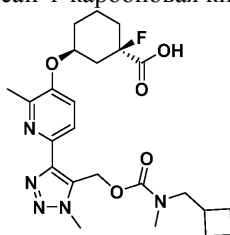
Пример 12 получали в соответствии с методикой синтеза примера 8 путем использования соединения 12A вместо соединения 8D.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,57 (ушир. с, 2H), 7,06 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,19-5,87 (м, 1H), 4,69 (ушир. с, 1H), 4,13 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,76 (д, $J=15,7$ Гц, 3H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,01-1,45 (м, 18H).

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=471,0$. hLPA1 $\text{IC}_{50}=384$ нМ.

Пример 13.

3-((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота (отдельный энантиомер)



Пример 13 подвергали хиральной SFC (колонка: Chiralpak IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 40% MeOH/60% CO_2 ; характеристики потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C ; длина волны детектора: 254 нм; условия введения: 0,5 мл 5 мг/мл раствора в MeOH) с получением примера 13.

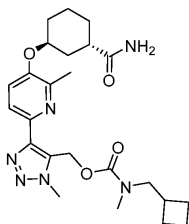
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,11-7,96 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,79 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=7,7$ Гц, 3H), 3,38-3,11 (м, 2H), 2,93-2,75 (м, 3H), 2,65-2,51 (м, 1H), 2,25 (ушир. с, 1H), 2,10-1,47 (м, 7H).

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=490,4$.

hLPA1 $\text{IC}_{50}=95$ нМ.

Пример 14.

(4-(5-(((1S,3S)-3-Карбамоилциклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил(циклобутилметил)(метил)карбамат



К раствору примера 2 (100 мг, 0,21 ммоль) и DMF (0,8 мкл, 11 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (0,21 мл, 0,42 ммоль); смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением хлорангидрида. К хлорангидриду в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли аммиак (6,36 мл 0,5N раствора в диоксане, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали в условиях вакуума. Оставшийся неочищенный продукт подвергали хроматографии (SiO_2 ; 12 г; A = DCM, B = EtOAc; 12-минутный градиент от 0% B до 100% B; скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 0,17 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=471,2$.

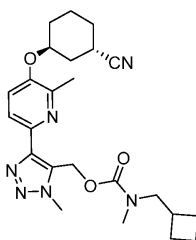
^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) [ротамер, соотношение 53:47] [основной ротамер - подчеркнуто; минорный ротамер - выделено курсивом]: δ м.д. 7,81 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,81 (ушир. с, 1H), 4,08 (ушир. с, 3H), 3,21 (ушир. с, 2H), 3,08 (ушир. с, 2H), 2,77-2,65 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,37-1,36 (м, 12H).

HPLC-6: RT=1,36 мин, чистота=98%.

hLPA1 $\text{IC}_{50}=824$ нМ.

Пример 15.

(4-(5-(((1S,3S)-3-Цианоциклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил(циклобутилметил)(метил)карбамат



Смесь примера 14 (90 мг, 0,19 ммоль) и реагента Берджесса (137 мг, 0,57 ммоль) в DCM (1 мл) и THF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 48 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂; 12 г; A = DCM, B = EtOAc; 12-минутный градиент от 0% B до 100% B; скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 0,18 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=453,0.

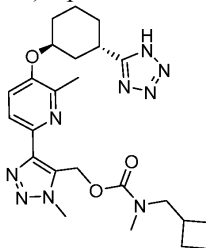
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) [ротамер, соотношение 53:47] [основной ротамер - подчеркнуто; минорный ротамер - выделено курсивом]: δ м.д. 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 4,08 (ушир. с, 3H), 3,22 (ушир. с, 2H), 3,08 (ушир. с, 2H), 2,77-2,65 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,34-1,34 (м, 12H).

HPLC-6: RT=1,68 мин, чистота = 97%.

hLPA1 IC₅₀=3750 нМ.

Пример 16.

(4-(5-(((1S,3S)-3-(1H-Тетразол-5-ил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат



Смесь примера 15 (69 мг, 0,15 ммоль), TEA (0,32 мл, 2,3 ммоль), NaN₃ (149 мг, 2,3 ммоль) и HOAc (0,13 мл, 2,3 ммоль) в толуоле (1,0 мл) перемешивали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 18 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли EtOAc (5 мл), гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ (3 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; градиент: 10-60% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, [M+H]⁺=496,0.

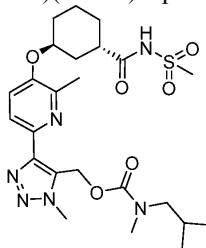
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) [ротамер, соотношение 53:47] [основной ротамер - подчеркнуто; минорный ротамер - выделено курсивом]: δ м.д. 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,88 (с, 1H), 4,07 (ушир. с, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,20 (ушир. с, 2H), 3,06 (ушир. с, 2H), 2,76-2,65 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,37-1,33 (м, 12H).

HPLC-6: RT=1,50 мин, чистота = 96%.

hLPA1 IC₅₀=22 нМ.

Пример 17.

(1-Метил-4-(6-метил-5-(((1S,3S)-3-((метилсульфонил)карбамоил)циклогексил)окси)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил(циклобутилметил)(метил)карбамат



К прозрачному раствору примера 2 (15 мг, 0,032 ммоль), метансульфонамида (5 мг, 0,048 ммоль) и

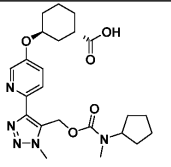
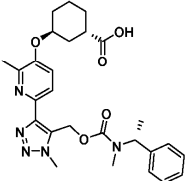
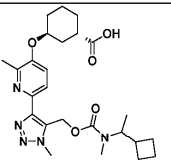
DMAP (6 мг, 0,048 ммоль) в DMF (0,2 мл) и DCM (1 мл) добавляли EDC (9,4 мг, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 62 ч, затем разбавляли водой (2 мл) и DCM (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума с получением белого твердого вещества, которое очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN :вода с 10 mM NH_4OAc ; подвижная фаза В: 95:5 MeCN :вода с 10 mM NH_4OAc ; градиент: 20-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

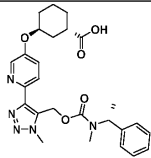
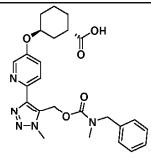
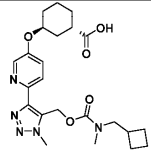
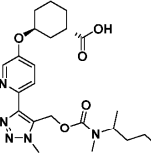
LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=549,3$.

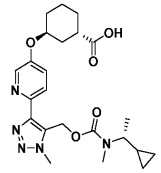
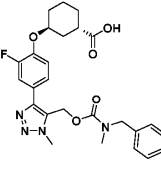
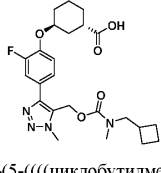
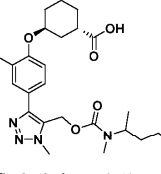
^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) [ротамер, соотношение 53 47] [основной ротамер - подчеркнуто, минорный ротамер - выделено курсивом] δ м д 7,82 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,08 (ушир с, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,79-2,67 (м, 4H), 2,54 (с, 6H), 2,44 (с, 3H), 2,35-1,35 (м, 12H).

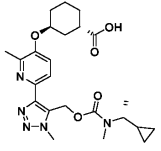
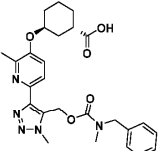
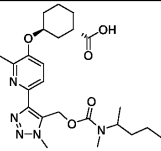
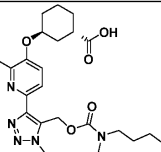
HPLC-6 RT=1,56 мин, чистота = 97%.

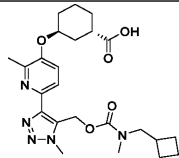
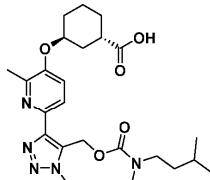
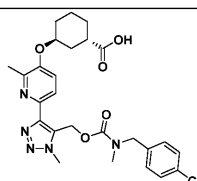
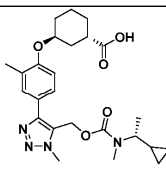
hLPA1 $\text{IC}_{50}=352$ нМ.

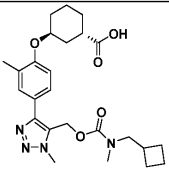
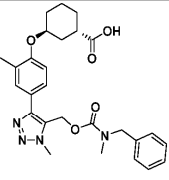
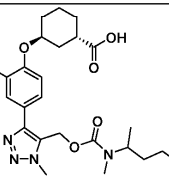
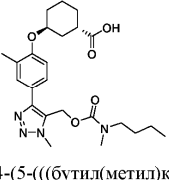
Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
18	 (rac)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=458,3$ ^1H-ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8,26 (дд, $J=3,0, 0,6$ Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,38 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,70 (ушир с, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,64 (ушир с, 3H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 3H), 1,71-1,49 (м, 8H), 1,48-1,36 (м, 4H) hLPA1 $\text{IC}_{50}=21$ нМ	Пример 2
19	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(R)-1-фенилэтил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=508,2$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (ушир д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,38-6,97 (м, 5H), 5,68 (ушир с, 2H), 5,36 (ушир с, 1H), 5,10 (ушир с, 1H), 4,76 (ушир с, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 3,69 (ушир д, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,38 (ушир с, 3H), 1,99 (ушир д, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,87-1,70 (м, 3H), 1,67-1,28 (м, 7H) hLPA1 $\text{IC}_{50}=17$ нМ	Пример 3
20	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклобутилэтил)-метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=486,2$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (ушир д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48 (ушир д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,85-5,43 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,28-3,96 (м, 3H), 2,55 (с, 6H), 2,42 (ушир д, $J=8,6$ Гц, 3H), 1,97 (ушир с, 1H), 1,87-1,17 (м, 13H), 1,00-0,75 (м, 3H) hLPA1 $\text{IC}_{50}=28$ нМ	Пример 1

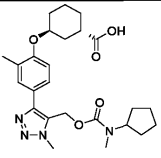
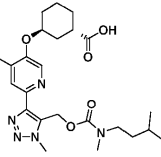
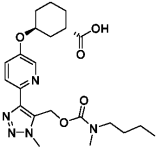
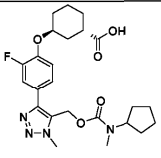
21	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(R)-1-фенилэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=494,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43-8,29 (м, 1H), 8,07-7,94 (м, 1H), 7,66-7,51 (м, 1H), 7,42-7,04 (м, 5H), 5,78-5,57 (м, 2H), 5,45-5,03 (м, 1H), 4,87-4,73 (м, 1H), 4,22-3,95 (м, 3H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,70-1,59 (м, 2H), 1,57-1,33 (м, 5H) hLPA1 IC₅₀=21 nM	Пример 1
22	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=480,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (ушир с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41-6,96 (м, 5H), 5,77-5,56 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,50-4,25 (м, 2H), 4,18-3,91 (м, 3H), 3,50 (ушир с, 1H), 2,84-2,62 (м, 3H), 2,02-1,74 (м, 4H), 1,71-1,45 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=18 nM	Пример 1
23	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (ушир с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,62 (д, J=19,2 Гц, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,11 (д, J=6,1 Гц, 3H), 3,56-3,41 (м, 1H), 3,28-3,04 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 3H), 2,02-1,40 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=12 nM	Пример 1
24	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=460,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44-8,29 (м, 1H), 8,07-7,95 (м, 1H), 7,55 (ушир д, J=7,3 Гц, 1H), 5,73-5,52 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,20-4,03 (м, 3H), 2,70-2,59 (м, 2H), 1,99-1,71 (м, 6H), 1,68-1,49 (м, 4H), 1,43-1,09 (м, 4H), 1,06-0,78 (м, 6H), 0,82-0,58 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=47 nM	Пример 1

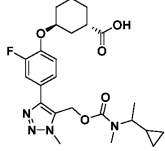
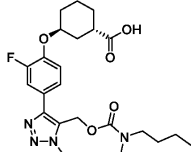
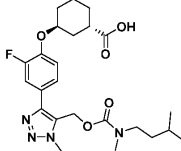
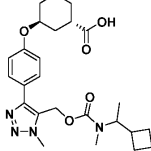
25	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,24 (ушир. с, 1H), 8,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,17 (ушир. с, 2H), 4,80-4,59 (м, 1H), 3,97 (д, J=15,8 Гц, 3H), 3,31-3,07 (м, 1H), 2,72-2,54 (м, 4H), 2,02-1,76 (м, 3H), 1,70-1,33 (м, 5H), 1,09-0,87 (м, 3H), 0,84-0,65 (м, 1H), 0,46 -0,13 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=20 нМ.	Пример 3
26	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((бензил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=497,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73-7,41 (м, 2H), 7,38-6,98 (м, 6H), 5,43-5,26 (м, 2H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,39 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,20-3,95 (м, 3H), 3,67-3,42 (м, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 1H), 1,82 (т, J=11,1 Гц, 3H), 1,69-1,45 (м, 5H) hLPA1 IC₅₀=34 нМ.	Пример 1
27	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=475,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70-7,48 (м, 2H), 7,33 (т, J=8,7 Гц, 1H), 5,32 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,12 (ушир. с, 3H), 3,65-3,44 (м, 4H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,01-1,41 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=14 нМ.	Пример 1
28	 (1S,3S)-3-(2-фтор-4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)-карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=477,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70-7,43 (м, 2H), 7,32 (ушир. т, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (ушир. с, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,90 (ушир. с, 1H), 3,52 (ушир. д, J=16,5 Гц, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H), 1,97 (ушир. с, 1H), 1,88-1,76 (м, 3H), 1,71-1,45 (м, 4H), 1,43-1,18 (м, 2H), 1,14-0,91 (м, 5H), 0,82 (ушир. т, J=6,9 Гц, 2H), 0,76-0,66 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=25 нМ.	Пример 1

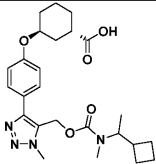
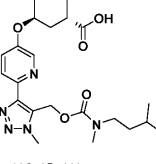
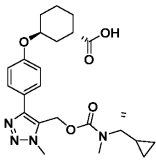
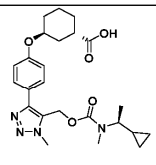
29	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,74-5,34 (м, 2H), 4,64 (ушир с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,27 (ушир с, 1H), 2,67-2,44 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,88 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,79-1,59 (м, 3H), 1,56-1,27 (м, 4H), 1,05-0,63 (м, 4H), 0,44 - 0,39 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=41 нМ	Пример 3
30	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=494,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39-6,97 (м, 5H), 5,79-5,63 (м, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,49-4,26 (м, 2H), 4,17-3,91 (м, 3H), 2,86-2,69 (м, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,41 (д, J=14,3 Гц, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,71-1,45 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=16 нМ	Пример 1
31	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=474,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 4H), 2,63 (ушир с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,91-1,71 (м, 4H), 1,67-1,10 (м, 6H), 1,06-0,80 (м, 4H), 0,64 (ушир с, 2H) hLPA1 IC₅₀=36 нМ	Пример 1
32	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=460,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (д, J=15,9 Гц, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,53-3,32 (м, 2H), 3,23-3,02 (м, 1H), 2,85-2,69 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,81 (ушир с, 3H), 1,63 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,31-0,96 (м, 3H), 0,66 (ушир с, 3H) hLPA1 IC₅₀=10 нМ	Пример 1

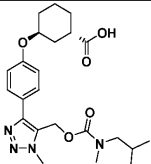
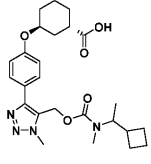
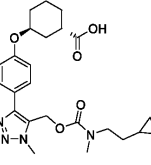
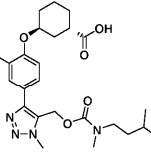
33	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклобутилметил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,96-7,79 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,67 (ушир. с, 2H), 4,86-4,62 (м, 1H), 4,19-3,97 (м, 4H), 3,39-3,01 (м, 2H), 2,88-2,63 (м, 4H), 2,60-2,29 (м, 4H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,91-1,44 (м, 12H), 1,29-1,15 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=7 нМ.	Пример 1
34	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изопентилметил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,63 (д, J=15,3 Гц, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,10 (ушир. с, 3H), 3,44 (ушир. с, 1H), 3,22 (ушир. с, 1H), 3,06 (ушир. с, 1H), 2,84-2,69 (м, 3H), 2,63 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,70-1,42 (м, 4H), 1,40-1,19 (м, 2H), 1,14 (ушир. с, 1H), 0,88 (ушир. с, 3H), 0,62 (д, J=4,6 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=16 нМ.	Пример 1
35	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-хлорбензил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=528,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44-6,99 (м, 4H), 5,83-5,59 (м, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,49-4,25 (м, 2H), 4,18-3,93 (м, 3H), 2,86-2,68 (м, 3H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 3H), 2,03 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,94-1,73 (м, 3H), 1,71-1,44 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=284 нМ.	Пример 1
36	 (1S,3S)-3-4-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=471,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,48-7,31 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,62 (ушир. с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,70-2,56 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,65-1,33 (м, 8H), 0,99 (ушир. с, 3H), 0,83-0,68 (м, 1H), 0,37 (ушир. с, 1H), 0,26 - -0,22 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=6 нМ.	Пример 3

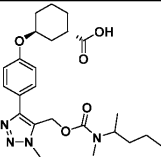
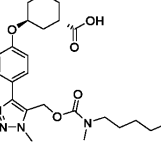
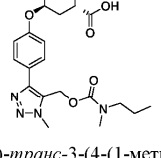
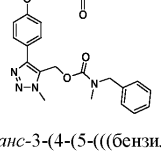
37	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M-H]^+ = 471,3$ 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,42 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,28 (ушир. с, 2H), 4,74 (ушир. с, 1H), 4,10 (ушир. с, 3H), 3,48-3,34 (м, 2H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,22 (ушир. с, 3H), 2,02-1,40 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=14 нМ.	Пример 1
38	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((бензил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M-H]^+ = 493,0$ 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65-7,39 (м, 2H), 7,37-6,94 (м, 7H), 5,32 (д, J=19,5 Гц, 2H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,39 (д, J=13,4 Гц, 2H), 4,18-3,95 (м, 3H), 2,89-2,70 (м, 3H), 2,62 (ушир. с, 1H), 2,24-2,10 (м, 3H), 2,00 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,69-1,39 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=32 нМ.	Пример 1
39	 (1S,3S)-3-(2-метил-4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, $[M+H]^+ = 473,3$. 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62-7,42 (м, 2H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,27 (ушир. с, 2H), 4,74 (ушир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,43 (ушир. с, 2H), 2,68-2,54 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,01 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,88-1,71 (м, 3H), 1,69-1,18 (м, 6H), 1,16-0,66 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=23 нМ.	Пример 1
40	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 459,3$ 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52 (д, J=13,1 Гц, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,27 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,74 (ушир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,23-3,04 (м, 2H), 2,77 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,61 (ушир. с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,90-1,69 (м, 3H), 1,67-1,04 (м, 8H), 0,91-0,61 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=28 нМ.	Пример 1

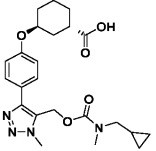
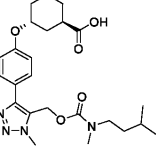
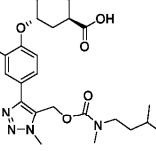
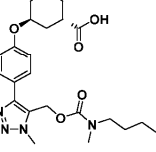
41	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=471,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60-7,44 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,74 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,42 (ушир с, 1H), 2,72-2,58 (м, 4H), 2,27-2,17 (м, 3H), 2,01 (д, J=13,4 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 3H), 1,69-1,32 (м, 12H) hLPA1 IC₅₀=14 нМ	Пример 1
42	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,62 (д, J=18,0 Гц, 2H), 4,88 (ушир с, 1H), 4,10 (ушир с, 3H), 3,26-3,04 (м, 2H), 2,76 (д, J=17,7 Гц, 3H), 2,65 (ушир с, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,03 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,93-1,77 (м, 3H), 1,70-1,06 (м, 7H), 0,88 (д, J=4,6 Гц, 3H), 0,67 (д, J=5,2 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=3750 нМ	Пример 1
43	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=446,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,62 (д, J=18,0 Гц, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,24-3,04 (м, 2H), 2,82-2,62 (м, 4H), 1,98 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,89-1,73 (м, 3H), 1,72-1,37 (м, 5H), 1,26 (ушир с, 2H), 1,05 (ушир с, 1H), 0,88 (ушир с, 2H), 0,69 (ушир с, 2H) hLPA1 IC₅₀=7 нМ	Пример 1
44	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=475,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (д, J=12,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,46-3,30 (м, 1H), 2,73-2,59 (м, 4H), 2,01-1,30 (м, 16H) hLPA1 IC₅₀=6 нМ	Пример 1

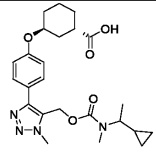
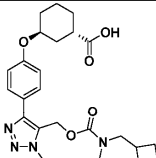
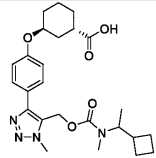
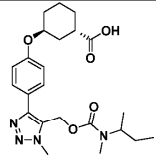
45	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=475,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,29 (ушир. с, 1H), 2,65 (ушир. с, 3H), 2,60-2,52 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,73 (д, J=11,0 Гц, 3H), 1,56 (д, J=8,5 Гц, 2H), 1,44 (ушир. с, 2H), 0,98 (д, J=16,2 Гц, 4H), 0,51 - 0,31 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=20 нМ.	Пример 1
46	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=463,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69-7,45 (м, 2H), 7,35 (ушир. с, 1H), 5,34 (ушир. с, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,23-3,06 (м, 2H), 2,78 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,63 (ушир. с, 1H), 1,99-1,04 (м, 12H), 0,93-0,70 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=6 нМ.	Пример 1
47	 (1S,3S)-3-(2-фтор-4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=477,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77-7,43 (м, 2H), 7,33 (ушир. с, 1H), 5,34 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,13 (ушир. с, 3H), 3,23-3,06 (м, 2H), 2,78 (д, J=14,6 Гц, 3H), 2,67 (ушир. с, 1H), 1,98 (ушир. с, 1H), 1,89-1,11 (м, 10H), 0,96-0,65 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=3 нМ.	Пример 1
48	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклобутилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты (изомер 1)	LCMS, [M+H]⁺=471,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (ушир. с, 2H), 7,04 (ушир. д, J=7,5 Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,19 (ушир. с, 3H), 2,94 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,47-1,58 (м, 16H), 1,02 (ушир. с, 3H) hLPA1 IC₅₀=8 нМ.	Пример 1

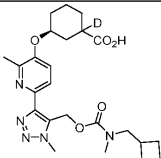
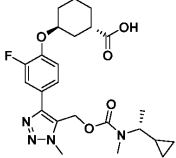
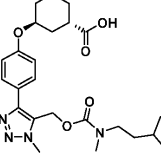
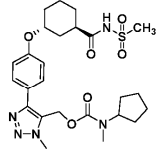
49	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклобутилэтил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты (изомер 2)	LCMS, $[M+H]^+=471,3$ 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,62 (м, 2H), 7,03 (ушир д, J=3,3 Гц, 2H), 5,32 (ушир д, J=2,9 Гц, 2H), 4,87-4,56 (м, 1H), 4,19 (ушир с, 3H), 3,07-2,86 (м, 1H), 2,67 (ушир с, 3H), 2,49-1,49 (м, 16H), 1,05-0,93 (м, 3H) hLPA1 $IC_{50}=14$ нМ	Пример 1
50	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=460,2$ 1H-ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,34 (ушир с, 1H), 8,09-7,93 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,62 (д, J=16,8 Гц, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,11 (ушир с, 3H), 3,29-3,00 (м, 2H), 2,76 (д, J=17,7 Гц, 3H), 2,64 (ушир с, 1H), 1,97-1,45 (м, 8H), 1,40-1,14 (м, 2H), 0,88 (д, J=4,9 Гц, 3H), 0,67 (д, J=5,2 Гц, 3H) hLPA1 $IC_{50}=12$ нМ	Пример 1
51	 (1S,3S)-3-(4-(5-((((R)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=457,3$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 7,64-7,44 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,61-4,49 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,70-2,52 (м, 4H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,75-1,35 (м, 8H), 0,97 (ушир с, 3H), 0,75 (ушир с, 1H), 0,44 -0,25 (м, 4H) hLPA1 $IC_{50}=24$ нМ Метод анализа гистамина <i>in vivo</i> на мышцах -73% гистамина в дозе 3 мг/кг Примера 51	Пример 1
52	 (1S,3S)-3-(4-(5-((((S)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=457,2$ 1H-ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,54 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,18 (ушир с, 2H), 4,59 (ушир с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,62 (ушир с, 3H), 2,51 (ушир с, 1H), 1,74-1,31 (м, 8H), 1,06-0,90 (м, 3H), 0,87-0,71 (м, 1H), 0,43 - -0,30 (м, 4H) hLPA1 $IC_{50}=197$ нМ	Пример 3

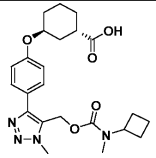
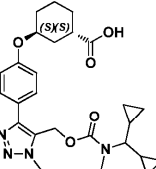
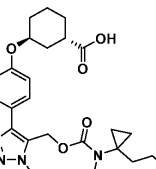
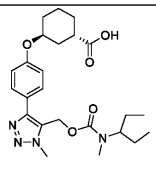
53	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((изобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, $[M+H]^+ = 445,2$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68 (ушир с, 2H), 7,08 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,72 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,08-2,93 (м, 2H), 2,80 (д, $J=15,3$ Гц, 3H), 2,67 (ушир с, 1H), 2,03-1,48 (м, 9H), 0,88-0,64 (м, 6H) hLPA1 $IC_{50} = 440$ нМ	Пример 1
54	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-циклобутилэтил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, $[M+H]^+ = 471,2$ ^1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (т, $J=9,4$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,61 (ушир с, 1H), 4,10 (д, $J=2,2$ Гц, 4H), 3,84 (дд, $J=10,3, 6,6$ Гц, 1H), 2,98-2,76 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 3H), 2,34-2,19 (м, 1H), 2,08 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 0,90 (дд, $J=17,7, 6,7$ Гц, 3H) hLPA1 $IC_{50} = 19$ нМ	Пример 2
55	 (<i>рац</i>)-транс-3-(4-(5-(((2-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 457,2$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (ушир с, 2H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,43 (ушир с, 2H), 4,83 (ушир с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,54-3,30 (м, 3H), 2,93 (д, $J=9,2$ Гц, 3H), 2,79 (ушир с, 1H), 2,17-1,30 (м, 10H), 0,76 - -0,06 (м, 4H) hLPA1 $IC_{50} = 41$ нМ	Пример 3
56	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+ = 473,2$ ^1H-ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 7,61 (д, $J=15,2$ Гц, 2H), 7,05 (ушир с, 1H), 5,33 (ушир с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,35-3,13 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 4H), 2,36-2,26 (м, 3H), 2,14 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,89-1,26 (м, 10H), 1,02-0,68 (м, 6H) hLPA1 $IC_{50} = 3$ нМ	Пример 2

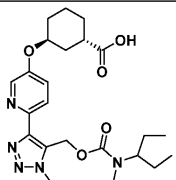
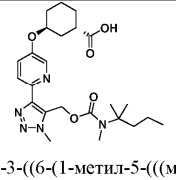
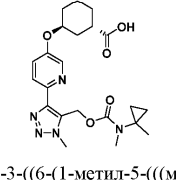
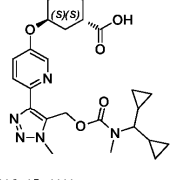
57	 <i>транс</i>-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентан-2-ил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокс)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=459,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (т, J=9,6 Гц, 2H), 7,16-6,98 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,72 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,66 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,04-1,47 (м, 10H), 1,46-1,28 (м, 3H), 1,19-0,65 (м, 9H) hLPA1 IC₅₀=142 нМ	Пример 2
58	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокс)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=459,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,31 (ушир с, 2H), 4,72 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,79 (д, J=13,7 Гц, 3H), 2,67 (ушир с, 1H), 2,03-1,01 (м, 14H), 0,93-0,69 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=250 нМ	Пример 2
59	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокс)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=431,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68 (ушир с, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,72 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,20-3,07 (м, 2H), 2,80 (д, J=9,8 Гц, 3H), 2,67 (ушир с, 1H), 2,05-1,31 (м, 10H), 0,84-0,65 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=1880 нМ	Пример 2
60	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-(4-(5-(((бензил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокс)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=479,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,55 (м, 2H), 7,44-6,96 (м, 7H), 5,48-5,16 (м, 2H), 4,70 (ушир с, 1H), 4,41 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,21-3,94 (м, 3H), 2,90-2,73 (м, 3H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,04-1,48 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=130 нМ	Пример 2

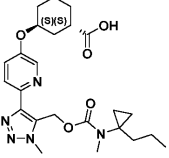
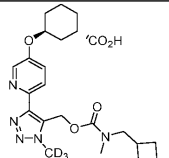
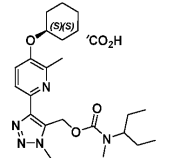
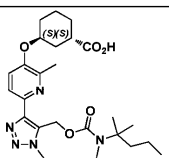
61	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-(4-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)феноксициклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=443,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,46 (м, 2H), 7,08-6,86 (м, 2H), 5,28-5,11 (м, 2H), 4,68-4,59 (м, 1H), 4,10-3,94 (м, 3H), 3,08-2,91 (м, 3H), 2,85-2,71 (м, 3H), 2,65-2,54 (м, 1H), 1,97-1,39 (м, 8H), 0,96-0,67 (м, 1H), 0,46-0,22 (м, 2H), 0,16 - -0,08 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=273 нМ	Пример 2
62	 (1R,3R)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=459,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,80-7,65 (м, 2H), 7,12-6,96 (м, 2H), 5,35-5,24 (м, 2H), 4,78-4,70 (м, 1H), 5,07-4,33 (м, 1H), 4,20-4,06 (м, 3H), 3,37-3,14 (м, 2H), 2,93-2,72 (м, 4H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,92-1,22 (м, 10H), 0,99-0,74 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=1290 нМ	Пример 2
63	 (1R,3R)-3-(4-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилфенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,65-7,46 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,29 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 2,88-2,74 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,80-1,25 (м, 11H), 0,96-0,70 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=701 нМ	Пример 2
64	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-(4-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=445,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,57 (м, 2H), 7,17-6,94 (м, 2H), 5,42-5,23 (м, 2H), 4,77-4,62 (м, 1H), 4,19-4,04 (м, 3H), 3,28-3,06 (м, 2H), 2,88-2,75 (м, 3H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,01-1,03 (м, 13H), 0,92-0,68 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=32 нМ	Пример 1

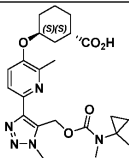
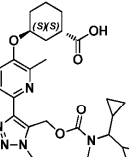
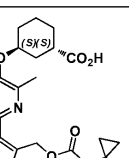
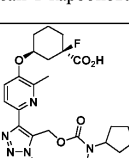
65	 <i>транс</i>-3-(4-(5-(((1-циклопропилэтил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=457,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,19 (ушир с, 2H), 4,60 (ушир с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,63 (ушир с, 4H), 2,60-2,51 (м, 1H), 1,95-1,34 (м, 8H), 1,06-0,71 (м, 4H), 0,47-0,29 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=80 нМ	Пример 1
66	 (рац)-<i>транс</i>-3-(4-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=457,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,31 (ушир с, 2H), 4,72 (ушир с, 1H), 4,12 (ушир с, 3H), 3,31-3,13 (м, 2H), 2,78 (д, J=11,0 Гц, 3H), 2,67 (ушир с, 1H), 2,03-1,45 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=68 нМ	Пример 1
67	 <i>транс</i>-3-(4-(5-(((1-циклобутилэтил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=471,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81-7,58 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 2H), 5,43-5,17 (м, 2H), 4,71 (ушир с, 1H), 4,12 (д, J=12,2 Гц, 3H), 4,06-3,74 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,66 (ушир с, 1H), 2,03-1,44 (м, 15H), 0,94-0,81 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=109 нМ	Пример 1
68	 (<i>транс</i>)-3-(4-(5-(((втор-бутил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=445,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75-7,60 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,71 (ушир с, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,05-3,73 (м, 1H), 2,73-2,57 (м, 4H), 2,02-1,27 (м, 10H), 1,08-0,92 (м, 3H), 0,76-0,57 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=320 нМ	Пример 1

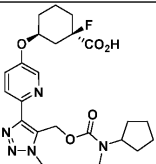
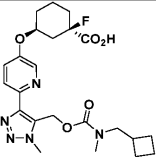
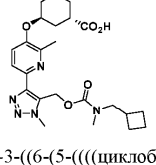
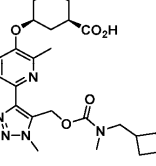
69	 (3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая-1-d кислота (гомохиральная)	LCMS, $[M+H]^+=473,0$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,62 (д, J=19,4 Гц, 2H), 4,09 (д, J=7,2 Гц, 3H), 3,33-3,04 (м, 2H), 2,82-2,67 (м, 3H), 2,36 (ушир с, 3H), 2,45-2,16 (м, 1H), 2,08-1,15 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=57 нМ	Пример 2 (с использованием промежуточного продукта 2)
70	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенокси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=475,3$ ^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51-7,32 (м, 2H), 7,03 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,28-5,12 (м, 2H), 4,62 (ушир с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,19 (ушир с, 1H), 2,98-2,69 (м, 4H), 2,11 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,01-1,67 (м, 4H), 1,65-1,49 (м, 3H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,78 (ушир с, 1H), 0,57 - - 0,15 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=10 нМ	Пример 1
71	 (rac)-trans-3-(4-(5-(((изопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=459,2$ ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88-7,56 (м, 2H), 7,08 (ушир с, 2H), 5,31 (ушир с, 2H), 4,71 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,29-3,05 (м, 2H), 2,79 (д, J=17,1 Гц, 3H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,05-1,19 (м, 11H), 0,93-0,69 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=13 нМ	Пример 2
72	 (1-метил-4-(4-(((1R,3R)-3-((метилсульфонил)-карбамоил)циклогексил)окси)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-циклопентил(метил)карбамат	LCMS, $[M+H]^+=534,4$ ^1H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,78-2,89 (м, 5H), 1,59-2,10 (м, 17H) hLPA1 IC₅₀=2780 нМ	Пример 7

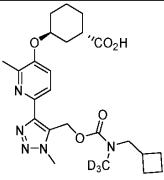
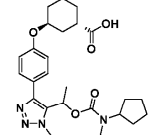
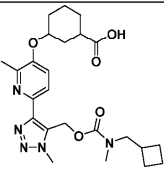
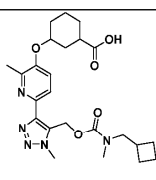
73	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=443,5$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (д, $J=8,00$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=8,00$ Гц, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,72-4,74 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 2,78-2,84 (м, 4H), 2,08-2,14 (м, 5H), 1,82-1,93 (м, 3H), 1,41-1,79 (м, 7H) hLPA1 $IC_{50}=62$ нМ	Пример 10
74	 (1S,3S)-3-(4-(5-(((дициклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)-циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=483,2$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,83-4,89 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 2,90-2,97 (м, 3H), 2,70-2,87 (м, 2H), 2,08-2,15 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 3H), 1,62-1,74 (м, 4H), 1,05-1,09 (м, 2H), 0,50-0,70 (м, 2H), 0,12-0,43 (м, 6H) hLPA1 $IC_{50}=100$ нМ	Пример 3
75	 (1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=471,2$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70-7,80 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 5,30-5,39 (м, 2H), 4,81-4,83 (м, 1H), 4,18-4,21 (м, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,79-2,82 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 1,80-2,00 (м, 3H), 1,60-1,80 (м, 4H), 1,20-1,50 (м, 4H), 0,80-0,90 (м, 2H), 0,70-0,80 (м, 3H), 0,60-0,70 (м, 2H) hLPA1 $IC_{50}=20$ нМ	Пример 3
76	 (1S,3S)-3-(4-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=459,2$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,60-7,70 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 3H), 2,08-2,15 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 3H), 1,60-1,75 (м, 5H), 1,40-1,50 (м, 4H), 0,71-0,81 (м, 6H) hLPA1 $IC_{50}=47$ нМ	Пример 3

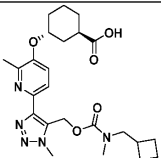
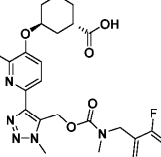
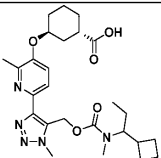
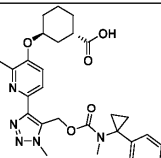
77	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=460,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,30-8,46 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 5,70 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,50-4,60 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,62-3,93 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 3H), 1,82-2,10 (м, 4H), 1,57-1,79 (м, 4H), 1,36-1,49 (м, 5H), 0,82 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,67 (т, J=7,6 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=242 нМ	Пример 1
78	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,30-8,50 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,40 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,82-4,86 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,75-2,90 (м, 4H), 1,90-2,20 (м, 4H), 1,60-1,90 (м, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,15-1,21 (м, 2H), 0,80 (т, J=6,40 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=27 нМ	Пример 1
79	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(1-метилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=444,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35-8,40 (м, 1H), 7,97 (д, J=9,20 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,8 & 2,8 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,80-4,85 (м, 1H), 4,21 (д, J=16,00 Гц, 3H), 2,81-2,87 (м, 4H), 1,91-2,11 (м, 4H), 1,63-1,87 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 0,56-0,87 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=45 нМ	Пример 1
80	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((дициклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,32-8,40 (м, 1H), 7,97-8,04 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,00 Гц, 1H), 5,60-5,80 (м, 2H), 4,82-4,87 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 2,91 (д, J=14,80 Гц, 3H), 2,79-2,81 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 1H), 1,91-2,10 (м, 4H), 1,63-1,79 (м, 4H), 0,99-1,07 (м, 2H), 0,51-0,68 (м, 2H), 0,13-0,41 (м, 5H) hLPA1 IC₅₀=60 нМ	Пример 3

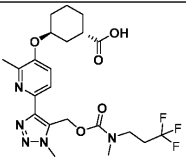
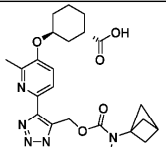
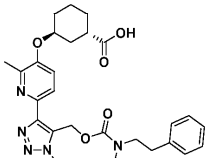
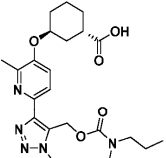
81	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,31-8,39 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,40 Гц, 1H), 5,67-5,70 (м, 2H), 4,81-4,89 (м, 1H), 4,40-4,50, м, 1H), 4,20 (д, J=16,40 Гц, 3H), 2,72-2,87 (м, 3H), 1,85-2,10 (м, 4H), 1,60-1,73 (м, 4H), 1,10-1,40 (м, 4H), 0,84-0,90 (м, 2H), 0,65-0,76 (м, 4H), 0,56-0,59 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=61 нМ	Пример 3
82	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=460,9 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (ушир с, 1H), 7,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,85-5,40 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 3,59-2,83 (м, 2H), 2,79-2,60 (м, 4H), 2,03-1,36 (м, 14H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 1H) hLPA1 IC₅₀=28 нМ	Пример 4
83	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пентан-3-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 5,55-5,65 (м, 2H), 4,20-4,30 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,75-3,90 (м, 1H), 3,55-3,70 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 3H), 2,20-2,40 (м, 3H), 1,80-2,10 (м, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,55-1,84 (м, 3H), 1,10-1,40 (м, 3H), 0,70 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,55 (т, J=7,2 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=92 нМ	Пример 2
84	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(2-метилпентан-2-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=488,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,70 (д, J=8,4, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,62-2,69 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 3H), 1,45-1,70 (м, 5H), 1,20 (с, 6H), 1,01-1,10 (м, 3H), 0,71-0,79 (м, 1H), 0,60-0,70 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=69 нМ	Пример 1

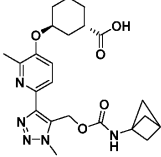
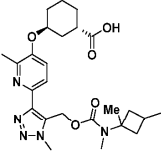
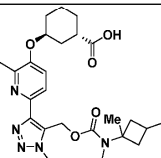
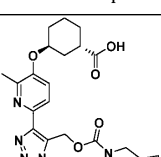
85	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-метилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (д, J=8, 1H) 7,44 (д, J=8 Гц, 1H) 5,71 (с, 2H) 4,79-4,81 (м, 1H) 4,13-4,26 (м, 3H) 2,74-2,88 (м, 4H) 2,51 (с, 3H) 2,06-2,18 (м, 1H) 1,86-1,96 (м, 3H) 1,62-1,83 (м, 4H) 1,11 (ушир с, 3H) 0,43-0,85 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=58 нМ	Пример 1
86	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((дициклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексанкарбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=498,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,60-5,70 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 2,90 (д, J=13,2 Гц, 3H), 2,60-2,80 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,40-2,55 (м, 3H), 2,05-2,15 (м, 1H), 1,60-1,80 (м, 4H), 1,20-1,40 (м, 2H), 0,90-1,10 (м, 2H), 0,45-0,65 (м, 2H), 0,30-0,40 (м, 2H), 0,10-0,30 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=54 нМ	Пример 1
87	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486,0 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77-7,86 (м, 1H) 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H) 5,71 (д, J=11,6 Гц, 2H) 4,81-4,84 (м, 1H), 4,2 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,74-2,90 (м, 4H), 2,51(с, 3H), 2,10-2,15(м, 1H), 1,91-1,97(м, 3H), 1,66-1,74 (м, 4H), 1,28-1,37(м, 2H), 1,12-1,20 (м, 2H), 0,84-0,93 (м, 2H), 0,68-0,71(м, 5H), 0,51-0,53 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=36 нМ	Пример 1
88	 (рац)-транс-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=490,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 5,71-5,62 (м, 2H), 4,71 (тт, J=6,8, 3,7 Гц, 1H), 4,58-4,13 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,65 (ушир с, 3H), 2,52-2,38 (м, 4H), 2,24-1,32 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=32 нМ	Пример 11

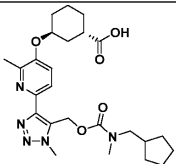
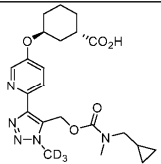
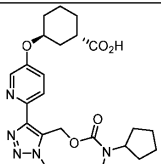
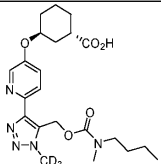
89	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=476,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,89-4,75 (м, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,64 (ушир с, 3H), 2,56-2,37 (м, 4H), 2,19-1,37 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=32 нМ	Пример 11
90	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=476,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,92 (ушир с, 1H), 4,65-4,50 (м, 1H), 4,21 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,85 (д, J=17,1 Гц, 3H), 2,66-2,41 (м, 4H), 2,29-1,48 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=14 нМ	Пример 11
91	 (<i>рац</i>)-<i>транс</i>-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,70-5,42 (м, 2H), 4,86 (ушир с, 1H), 4,20 (д, J=1,7 Гц, 3H), 3,39-3,26 (м, 3H), 2,90 (д, J=7,7 Гц, 3H), 2,77-2,69 (м, 3H), 2,19-1,63 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=18 нМ	Пример 2
92	 (<i>рац</i>)-<i>цис</i>-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,3 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,6 Гц, 1H), 5,72 (д, J=14,5 Гц, 1H), 5,47 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,58 (ушир с, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,40-3,19 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,70 (д, J=2,6 Гц, 3H), 2,64-2,46 (м, 2H), 2,31-1,48 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=76 нМ	Пример 2

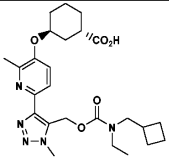
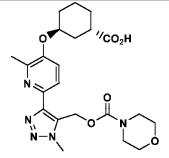
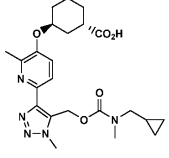
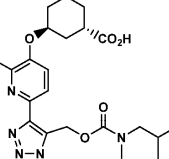
93	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил-d3)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=475,1$ 1H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (ушир с, 1H), 7,87 (ушир с, 1H), 5,90-5,21 (м, 2H), 4,21 (ушир с, 3H), 3,30 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,85 (ушир с, 1H), 2,73 (ушир с, 3H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,24-1,52 (м, 16H) hLPA1 $IC_{50}=20$ нМ	Пример 4
94	 (1S,3S)-3-(4-(5-(1-((циклопентил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=471,3$ 1H-ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,58 (ушир с, 2H), 7,05 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,00 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,69 (ушир с, 1H), 4,40-4,22 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,65 (ушир с, 4H), 1,98-1,35 (м, 19H) hLPA1 $IC_{50}=241$ нМ	Пример 14
95	 <i>цис</i>-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, энантиомер А	LCMS, $[M+H]^+=472,3$ 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,3, 3,6$ Гц, 1H), 5,74 (ушир с, 2H), 4,32-4,18 (м, 1H), 4,13 (ушир с, 3H), 3,35-3,11 (м, 2H), 2,92-2,75 (м, 3H), 2,56-2,24 (м, 5H), 2,17-1,35 (м, 15H) hLPA1 $IC_{50}=1152$ нМ	Пример 1
96	 <i>цис</i>-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, энантиомер В	LCMS, $[M+H]^+=472,3$ 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,67 (ушир с, 2H), 4,23-4,12 (м, 1H), 4,06 (ушир с, 3H), 3,31-3,01 (м, 2H), 2,86-2,65 (м, 3H), 2,42-2,30 (м, 4H), 2,16-1,31 (м, 15H) hLPA1 $IC_{50}=20$ нМ	Пример 1

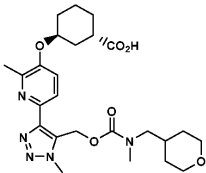
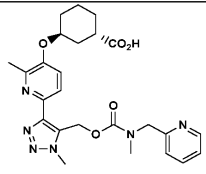
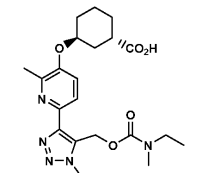
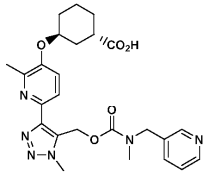
97	 (1R,3R)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=472,3$ 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03-7,90 (м, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,77 (ушир. д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,16 (ушир. с, 3H), 3,38-3,15 (м, 2H), 2,90 (ушир. с, 3H), 2,80 (ушир. с, 2H), 2,59 (ушир. с, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 2,08-1,52 (м, 14H) hLPA1 $IC_{50}=10$ нМ.	Пример 1
98	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторбензил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=512,3$ 1H-ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,84 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,41-6,79 (м, 4H), 5,87-5,59 (м, 2H), 4,78 (ушир. с, 1H), 4,51-4,26 (м, 2H), 4,15-3,91 (м, 3H), 3,53-3,37 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 3H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 3H), 2,07-1,44 (м, 8H) hLPA1 $IC_{50}=19$ нМ.	Пример 1
99	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-циклобутилпропил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, $[M+H]^+=486,3$ 1H-ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,65 (ушир. с, 2H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,51 (ушир. с, 4H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,40 (ушир. с, 3H), 2,29-2,19 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,89-1,43 (м, 14H), 1,25 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,76 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) hLPA1 $IC_{50}=144$ нМ.	Пример 1
100	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-фенилциклопропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=520,0$ 1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,60-7,69 (м, 1H) 7,01-7,34 (м, 5H) 6,78-6,88 (м, 1H) 5,60-5,68 (м, 2H) 4,08-4,14 (м, 1H) 3,76-3,86 (м, 3H) 2,88-2,94 (м, 3H) 2,80-2,83 (м, 1H) 2,32-2,44 (м, 3H) 1,86-1,92 (м, 4H) 1,54-1,67 (м, 4H) 1,18-1,27 (м, 4H) hLPA1 $IC_{50}=70$ нМ.	Пример 5

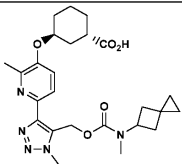
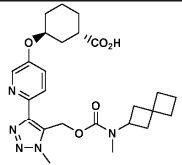
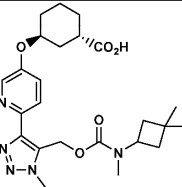
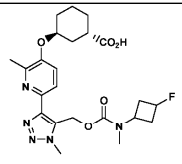
101	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3,3,3-трифторпропил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=500,0 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,60-7,69 (м, 1H) 7,01-7,34 (м, 5H) 6,78-6,88 (м, 1H) 5,60-5,68 (м, 2H) 4,08-4,14 (м, 1H) 3,76-3,86 (м, 3H) 2,88-2,94 (м, 3H) 2,80-2,83 (м, 1H) 2,32-2,44 (м, 3H) 1,86-1,92 (м, 4H) 1,54-1,67 (м, 4H) 1,18-1,27 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=49 nM	Пример 5
102	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-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-d₆) δ 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,87-4,69 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,71 (ушир с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,07-1,47 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=53 nM	Пример 1
103	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(фенэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=508,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,84-7,88 (м, 1H) 7,46 (ушир с, 1H) 7,12-7,31 (м, 4H) 6,97-7,01 (м, 1H) 5,60-5,73 (м, 2H) 4,80 (ушир с, 1H) 4,12 (ушир с, 3H) 3,46-3,53 (м, 3H) 2,74-2,85 (м, 4H) 2,63 (д, J=7,03 Гц, 1H) 2,46 (ушир с, 3H) 2,09 (ушир с, 1H) 1,94 (ушир с, 3H) 1,61-1,73 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=119 nM	Пример 5
104	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=446,1 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 5,71 (ушир с, 2H) 4,81 (ушир с, 1H) 4,19 (с, 3H) 3,09-3,17 (м, 2H) 2,81-2,90 (м, 4H) 2,51 (с, 3H) 2,14 (ушир с, 1H) 1,88-1,92 (м, 3H) 1,68-1,71 (м, 4H) 1,56 (ушир с, 2H) 0,88 (д, J=7,03 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=19 nM	Пример 5

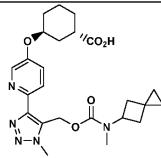
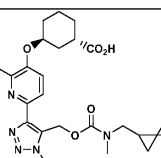
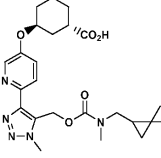
105	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=456,3$ hLPA1 IC₅₀=576 нМ	Пример 3
106	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-диметилциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, энантиомер А	LCMS, $[M+H]^+=486,1^1$ H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 5,66 (с, 2H) 4,19 (с, 3H) 2,68 (д, J=6,02 Гц, 1H) 2,52 (с, 3H) 2,12 (д, J=13,05 Гц, 3H) 1,94 (ушир с, 3H) 1,58-1,79 (м, 5H) 1,31 (ушир с, 6H) 1,13 (ушир с, 3H) 0,93-0,96 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=67 нМ	Пример 5
107	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-диметилциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, энантиомер В	LCMS, $[M+H]^+=486,1$ H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м д 7,79 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 5,66 (с, 2H) 4,19 (с, 3H) 2,68 (д, J=6,02 Гц, 1H) 2,52 (с, 3H) 2,12 (д, J=13,05 Гц, 3H) 1,94 (ушир с, 3H) 1,58-1,79 (м, 5H) 1,31 (ушир с, 6H) 1,13 (ушир с, 3H) 0,93-0,96 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=70 нМ	Пример 5
108	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=458,0$ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58-7,37 (м, 1H), 7,29 (ушир с, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,44-2,31 (м, 4H), 2,05-1,40 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=108 нМ	Пример 1

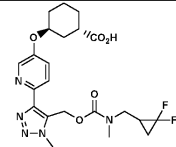
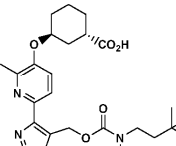
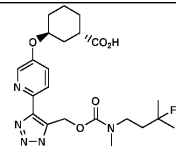
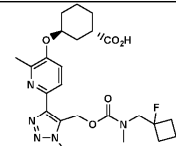
109	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилметил)(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486,2 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,97-7,04 (м, 1H) 6,60-6,67 (м, 1H) 4,89 (с, 2H) 3,99-4,01 (м, 1H) 3,38 (с, 3H) 2,39-2,43 (м, 1H) 2,26-2,30 (м, 1H) 2,08 (с, 3H) 1,70 (с, 3H) 1,28-1,33 (м, 1H) 1,10-1,19 (м, 4H) 0,46-0,98 (м, 12H) 0,39-0,42 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=22 нМ	Пример 5
110	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=447,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (ушир с, 1H), 7,98 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-6,86 (м, 1H), 6,03-5,43 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 3,26-2,57 (м, 6H), 2,19-1,31 (м, 8H), 1,07-0,65 (м, 1H), 0,62 - -0,21 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=31 нМ	Пример 4
111	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=461,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,60 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 3,59 (ушир с, 1H), 2,63 (ушир с, 4H), 1,94 (ушир с, 1H), 1,86-1,69 (м, 3H), 1,68-1,25 (м, 12H) hLPA1 IC₅₀=23 нМ	Пример 4
112	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=449,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,83-5,25 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 3,29-2,97 (м, 2H), 2,85-2,59 (м, 4H), 1,94 (ушир с, 1H), 1,88-1,71 (м, 3H), 1,68-1,33 (м, 5H), 1,31-1,14 (м, 2H), 1,08-0,55 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=17 нМ	Пример 4

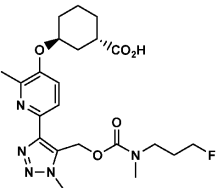
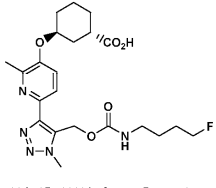
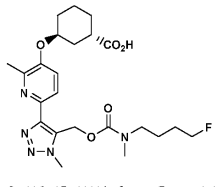
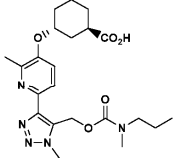
113	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(этил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=486,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,72 (м, 1H), 7,48 (ушир д, J=7,4 Гц, 1H), 5,62 (ушир с, 3H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,10 (ушир с, 4H), 3,31-2,96 (м, 5H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,41 (ушир с, 3H), 1,97-1,77 (м, 6H), 1,59-1,34 (м, 6H), 1,07-0,76 (м, 4H) hLPA₁ IC₅₀=15 нМ	Пример 1
114	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((морфолин-4-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=460,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (ушир д, J=8,7 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,76 (ушир с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,61-3,17 (м, 7H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,12-1,29 (м, 8H) hLPA₁ IC₅₀=643 нМ	Пример 1
115	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)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-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=7,7 Гц, 1H), 5,86-5,45 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,12-2,92 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 3H), 2,62 (ушир с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,09-1,42 (м, 8H), 0,97-0,64 (м, 1H), 0,55 - -0,10 (м, 4H) hLPA₁ IC₅₀=18 нМ	Пример 1
116	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((изобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=460,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03-7,74 (м, 1H), 7,47 (ушир д, J=7,7 Гц, 1H), 6,06-5,43 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,02 (ушир д, J=6,8 Гц, 1H), 2,88 (ушир д, J=6,9 Гц, 1H), 2,81-2,69 (м, 3H), 2,62 (ушир т, J=10,2 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,12-1,42 (м, 9H), 0,81 (ушир д, J=6,1 Гц, 3H), 0,62 (ушир д, J=5,8 Гц, 3H) hLPA₁ IC₅₀=29 нМ	Пример 1

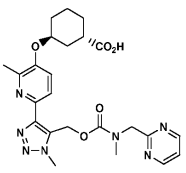
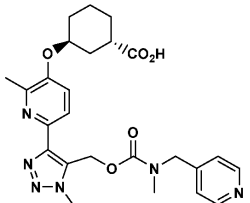
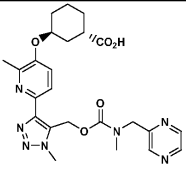
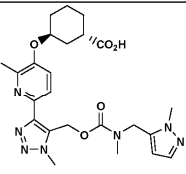
117	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=502,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (ушир д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 5,73-5,48 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (ушир д, J=7,7 Гц, 3H), 3,82 (ушир д, J=8,8 Гц, 1H), 3,62 (ушир д, J=12,5 Гц, 1H), 3,24 (ушир с, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,09 (ушир д, J=6,3 Гц, 1H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,84-2,72 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,05-1,10 (м, 13H) hLPA1 IC₅₀=17 nM	Пример 1
118	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-2-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=495,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69-7,72 (м, 2H), 7,72-7,03 (м, 4H), 5,79-5,58 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,27-3,82 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,97-2,75 (м, 3H), 2,63 (ушир с, 1H), 2,44-2,29 (м, 3H), 2,02 (ушир д, J=12,7 Гц, 1H), 1,93-1,40 (м, 7H) hLPA1 IC₅₀=211 nM	Пример 1
119	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((этил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=432,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 5,64 (ушир д, J=13,1 Гц, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,31-3,04 (м, 2H), 2,84-2,70 (м, 3H), 2,62 (ушир с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,01 (ушир д, J=14,1 Гц, 1H), 1,92-1,72 (м, 3H), 1,69-1,43 (м, 4H), 1,08-0,78 (м, 3H) hLPA₁ IC₅₀=878 nM	Пример 1
120	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-3-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=495,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64-8,27 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,70-7,31 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,81-5,57 (м, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,52-4,27 (м, 2H), 4,20-3,96 (м, 2H), 3,39 (ушир с, 1H), 2,98-2,70 (м, 3H), 2,63 (ушир д, J=9,8 Гц, 1H), 2,38 (ушир д, J=17,8 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,91-1,04 (м, 8H) hLPA₁ IC₅₀=809 nM	Пример 1

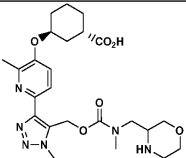
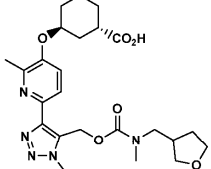
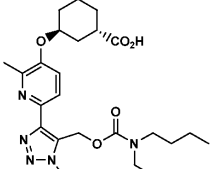
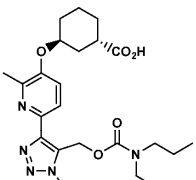
179	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил-(спиро[2.3]гексан-5-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,88-2,72 (м, 3H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,08-1,75 (м, 7H), 1,70-1,45 (м, 4H), 0,47-0,26 (м, 4H) hLPA1 IC50=14 нМ	Пример 3
180	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил-(спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (ушир с, 1H), 7,99 (ушир д, J=8,9 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 5,60 (ушир с, 2H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,72-2,61 (м, 4H), 2,05-1,70 (м, 15H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,60-1,44 (м, 2H) hLPA1 IC50=62 нМ	Пример 10
181	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (ушир д, J=2,1 Гц, 1H), 7,98 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 5,60 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,61-4,23 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,08-1,71 (м, 7H), 1,66 (ушир д, J=8,9 Гц, 2H), 1,60-1,46 (м, 2H), 1,14-0,90 (м, 6H) hLPA1 IC50=101 нМ	Пример 10
182	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=476 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,17-4,99 (м, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,69-3,51 (м, 1H), 3,46 (ушир с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,41 (с, 4H), 2,32-2,17 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 3H), 1,69-1,45 (м, 4H) hLPA1 IC50=61 нМ	Пример 10

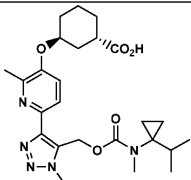
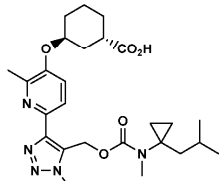
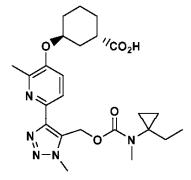
183	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил-(спиро[2.3]гексан-5-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,79-4,69 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,47-2,32 (м, 2H), 2,18-1,87 (м, 7H), 1,85-1,56 (м, 4H), 0,61-0,27 (м, 4H) hLPA1 IC50=20 нМ	Пример 3
184	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-диметилциклопропил)метил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94-7,76 (м, 1H), 7,55-7,40 (м, 1H), 5,75-5,53 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,30-3,02 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 3H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,90-1,72 (м, 3H), 1,67-1,43 (м, 4H), 1,08-0,93 (м, 3H), 0,92-0,77 (м, 3H), 0,75-0,49 (м, 1H), 0,46-0,14 (м, 1H), 0,14 - -0,15 (м, 1H) hLPA1 IC50=37 нМ	Пример 3
185	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-диметилциклопропил)метил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (ушир с, 1H), 7,99 (ушир д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,82 (ушир с, 3H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 3H), 1,72-1,49 (м, 4H), 1,26 (с, 1H), 0,97 (ушир с, 6H), 0,66 (ушир с, 1H), 0,38 (ушир с, 1H), 0,02 (ушир с, 1H) hLPA1 IC50=86 нМ	Пример 3

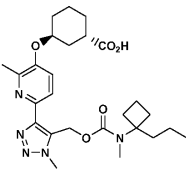
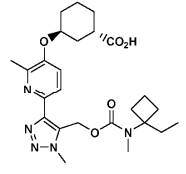
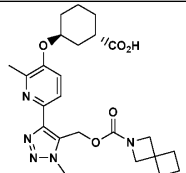
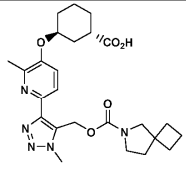
186	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-дифторциклопропил)метил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=480 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 5,64 (ушир. с, 2H), 4,82-4,73 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,83 (ушир. с, 3H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,90-1,73 (м, 4H), 1,71-1,48 (м, 5H), 1,25 (с, 1H), 1,23-1,09 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=67 нМ	Пример 3
187	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фтор-3-метилбутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=492 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90-7,73 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 1H), 5,64-5,58 (м, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,08 (ушир. с, 3H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,38 (ушир. с, 3H), 1,98-1,72 (м, 5H), 1,67-1,39 (м, 6H), 1,32-1,24 (м, 3H), 1,09-1,01 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=50 нМ	Пример 3
188	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фтор-3-метилбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=478 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39-8,25 (м, 1H), 8,08-7,93 (м, 1H), 7,54 (ушир. с, 1H), 5,66-5,53 (м, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,09 (ушир. с, 2H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 1,97-1,73 (м, 5H), 1,63 (ушир. с, 6H), 1,33-1,25 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=32 нМ	Пример 3
189	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-фторциклобутил)-метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=490 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=8,6 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,72-3,23 (м, 1H), 2,85 (ушир. с, 3H), 2,72-2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,20-1,73 (м, 9H), 1,65 (ушир. д, J=9,8 Гц, 5H) hLPA1 IC₅₀=120 нМ	Пример 3

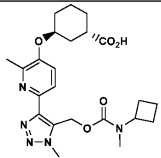
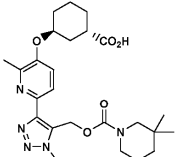
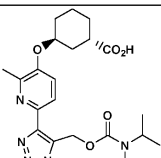
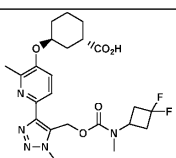
190	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторпропил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=464,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (ушир т, J=7,8 Гц, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,55-5,47 (м, 1H), 4,86 (ушир с, 1H), 4,53 (дт, J=10,4, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (дт, J=10,5, 5,3 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,45 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,97 (д, J=12,9 Гц, 3H), 2,88 (ушир с, 1H), 2,74 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,18-1,76 (м, 9H), 1,68 (ушир д, J=6,3 Гц, 1H) ¹⁹F-ЯМР -221,9 м д hLPA1 IC₅₀=81 нМ	
191	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=464,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (ушир т, J=5,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,47 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,37 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,02 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,72-1,41 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=553 нМ	
192	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=478,4 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,11 (ушир с, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,58-5,39 (м, 2H), 4,90 (ушир с, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,23 (д, J=4,2 Гц, 3H), 3,35 (ушир д, J=7,0 Гц, 2H), 3,03-2,69 (м, 7H), 2,24-1,57 (м, 12H) ¹⁹F-ЯМР 219 м д hLPA1 IC₅₀=36 нМ	
193	 (1R,3R)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=446,1 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,77 (ушир д, J=5,3 Гц, 2H), 4,38-4,21 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,34-3,06 (м, 2H), 2,98-2,79 (м, 3H), 2,60-2,38 (м, 5H), 2,21-1,94 (м, 3H), 1,81-1,66 (м, 1H), 1,63-1,33 (м, 7H), 0,97-0,70 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=1696 нМ	

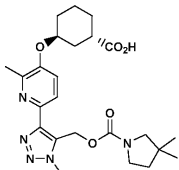
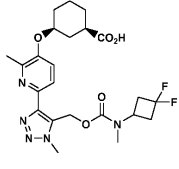
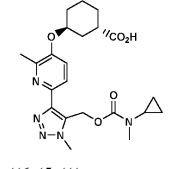
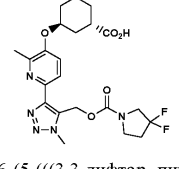
121	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиримидин-2-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=496,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (ушир д, J=4,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,95-7,68 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 2H), 5,85-5,44 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,67-4,49 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 2,95-2,75 (м, 4H), 2,64 (ушир с, 1H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 4H), 1,68-1,48 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=1087 нМ	Пример 1
122	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиридин-4-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=495,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85-8,33 (м, 1H), 8,06-7,72 (м, 1H), 7,58-7,39 (м, 2H), 7,37-6,99 (м, 2H), 6,04-5,53 (м, 2H), 4,87-4,31 (м, 2H), 4,23-3,84 (м, 3H), 3,17 (с, 1H), 2,93-2,73 (м, 3H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 3H), 2,02 (ушир д, J=13,9 Гц, 1H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 2H), 1,37-1,14 (м, 2H), 1,00 (ушир д, J=6,1 Гц, 1H), 0,85 (ушир д, J=6,3 Гц, 1H) hLPA1 IC₅₀=873 нМ	Пример 1
123	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пиримидин-2-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=496,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,51 (м, 1H), 8,47-8,30 (м, 1H), 7,96-7,59 (м, 1H), 7,56-7,27 (м, 1H), 6,05-5,37 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,62-4,39 (м, 2H), 4,24-3,84 (м, 3H), 3,45 (ушир с, 1H), 2,98-2,76 (м, 3H), 2,63 (ушир с, 1H), 2,41-2,24 (м, 3H), 2,15-1,35 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=618 нМ	Пример 1
124	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-метил-1H-пирозол-5-ил)метил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS [M+H]⁺=498,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41-7,12 (м, 1H), 6,14 (ушир с, 1H), 5,70 (ушир с, 2H), 5,13-3,29 (м, 7H), 2,71 (ушир с, 3H), 2,59-2,55 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,14-1,31 (м, 9H) hLPA1 IC₅₀=982 нМ	Пример 1

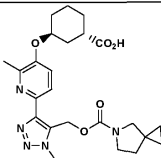
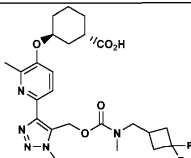
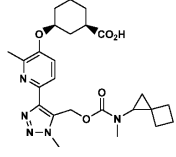
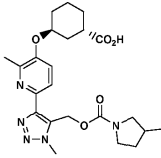
125	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(морфолин-3-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS: [M+H]⁺=504,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 6,00-5,25 (м, 3H), 4,75 (ушир. с, 2H), 4,10 (ушир. с, 4H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,41 (с, 4H), 2,14-1,31 (м, 13H) hLPA1 IC₅₀=668 нМ	Пример 1
126	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(тетрагидрофуран-3-илметил)карбамоил)-окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS: [M+H]⁺=488,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 6,52 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 5,65 (ушир. с, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,55-2,96 (м, 3H), 2,85-2,70 (м, 3H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,03-1,19 (м, 11H) hLPA1 IC₅₀=346 нМ	Пример 1
127	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(этил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS: [M+H]⁺=474,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,23-2,91 (м, 4H), 2,60 (ушир. с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,89-1,71 (м, 3H), 1,66-1,37 (м, 4H), 1,25-1,12 (м, 4H), 1,06-0,77 (м, 5H), 0,58 (ушир. с, 2H) hLPA1 IC₅₀=33 нМ	Пример 1
128	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((этил(пропил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS: [M+H]⁺=460,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,78 (ушир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,23-2,96 (м, 4H), 2,62 (ушир. т, J=10,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,01 (ушир. д, J=13,7 Гц, 1H), 1,91-1,73 (м, 3H), 1,68-1,41 (м, 5H), 1,28 (ушир. с, 1H), 1,00 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 0,92-0,76 (м, 3H), 0,62 (ушир. с, 1H) hLPA1 IC₅₀=158 нМ	Пример 3

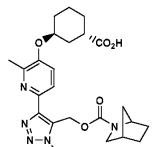
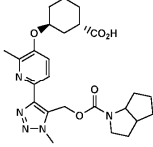
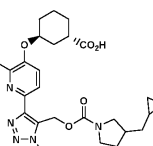
129	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изопропилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,60 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,15-4,03 (м, 3H), 3,53 (ушир с, 1H), 2,80-2,70 (м, 3H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,89-1,72 (м, 3H), 1,66-1,46 (м, 4H), 0,86-0,82 (м, 2H), 0,76-0,48 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=352 нМ	Пример 3
130	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-изобутилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=500 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,59 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,15-4,02 (м, 3H), 3,59 (ушир с, 1H), 2,79-2,66 (м, 3H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 3H), 1,66-1,44 (м, 4H), 1,15-1,08 (м, 1H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,83-0,32 (м, 9H) hLPA1 IC₅₀=243 нМ	Пример 10
131	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклопропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (ушир д, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,81-4,71 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 3H), 3,66 (ушир с, 3H), 2,78-2,66 (м, 3H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 3H), 1,64-1,44 (м, 5H), 0,85-0,76 (м, 1H), 0,67-0,57 (м, 4H), 0,44 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=187 нМ	Пример 10

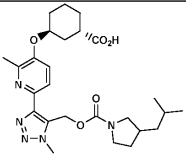
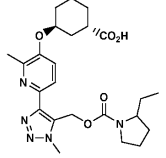
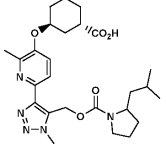
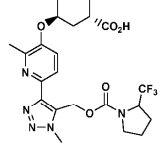
132	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклобутил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=500 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,78 (м, 1H), 7,49 (ушир д, J=4,6 Гц, 1H), 5,58 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,09 (ушир с, 3H), 3,54-3,32 (м, 2H), 2,63-2,58 (м, 3H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,08-1,97 (м, 3H), 1,91-1,74 (м, 4H), 1,70-1,47 (м, 8H), 1,28-1,19 (м, 1H), 1,07-0,79 (м, 3H), 0,62-0,56 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=180 нМ	Пример 10
133	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (ушир д, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,57 (ушир с, 2H), 4,82-4,73 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,64-2,57 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,23-1,74 (м, 9H), 1,70-1,44 (м, 8H), 0,92-0,41 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=174 нМ	Пример 10
134	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,81 (ушир с, 3H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 5H), 1,88-1,75 (м, 3H), 1,74-1,50 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=76 нМ	Пример 1
135	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[3.4]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62-5,56 (м, 2H), 4,74 (ушир с, 1H), 4,08-4,04 (м, 2H), 3,86-3,61 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,04 (с, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,90-1,71 (м, 10H), 1,65-1,41 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=47 нМ	Пример 1

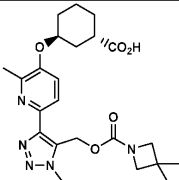
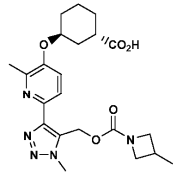
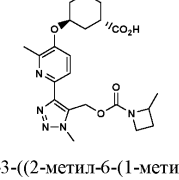
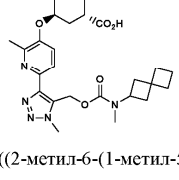
136	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 4H), 2,93-2,82 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,07 (с, 10H), 1,68 (ушир с, 5H) hLPA1 IC50=36 нМ	Пример 1
137	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=586 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,9 Гц, 1H), 5,62 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,30-2,86 (м, 4H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 3H), 1,62 (ушир д, J=9,2 Гц, 5H), 1,31-1,19 (м, 4H), 0,89-0,75 (м, 3H), 0,73-0,60 (м, 3H) hLPA1 IC50=292 нМ	Пример 1
138	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((изопропил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=446 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 5,63 (ушир с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,91-3,90 (м, 1H), 2,69-2,61 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,62 (ушир с, 9H), 1,03 (ушир с, 3H), 0,93 (ушир с, 3H) hLPA1 IC50=98 нМ	Пример 3
139	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=494 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,82-2,68 (м, 5H), 2,67-2,59 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,94-1,71 (м, 3H), 1,68-1,42 (м, 4H), 1,24 (с, 2H) hLPA1 IC50=70 нМ	Пример 10

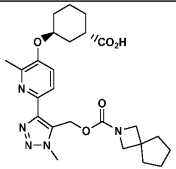
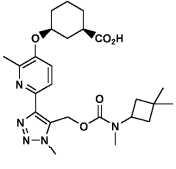
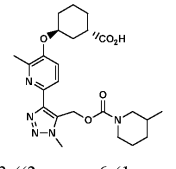
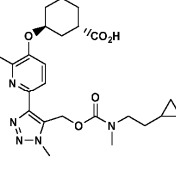
140	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (ушир д, J=4,6 Гц, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,08 (ушир д, J=4,6 Гц, 3H), 3,36-3,21 (м, 1H), 3,02 (с, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,62 (ушир с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,80 (ушир с, 3H), 1,57 (ушир т, J=7,2 Гц, 6H), 1,23 (с, 2H), 0,99 (с, 3H), 0,94 (с, 3H) hLPA1 IC50=148 нМ	Пример 1
141	 (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты, <i>цис</i>-изомер в результате эпимеризации на конечной стадии гидролиза сложного эфира	LCMS, [M+H]⁺=494 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (ушир с, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,79-2,74 (м, 4H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, J=11,7, 11,7 Гц, 2H), 2,37-2,34 (м, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,47-1,23 (м, 6H) hLPA1 IC50=283 нМ	Пример 10
142	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=444 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,72-3,52 (м, 1H), 2,74 (ушир с, 3H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,70 (м, 3H), 1,68-1,41 (м, 4H), 0,57 (ушир с, 2H), 0,48 (ушир с, 2H) hLPA1 IC50=252 нМ	Пример 10
143	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифтор-пирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=480 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (ушир д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (ушир д, J=7,6 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,73-3,54 (м, 1H), 2,42-2,38 (м, 3H), 2,38-2,31 (м, 2H), 1,99-1,46 (м, 8H), 1,23 (с, 2H) hLPA1 IC50=518 нМ	Пример 1

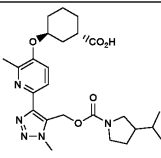
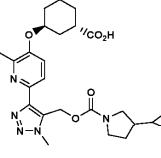
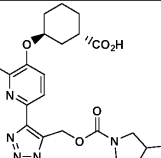
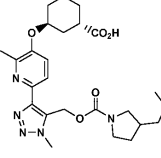
144	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (ушир с, 3H), 2,72-2,60 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,83 (ушир д, J=10,9 Гц, 3H), 1,75-1,45 (м, 7H), 1,25 (с, 2H), 0,63-0,44 (м, 4H) hLPA1 IC50=89 нМ	Пример 1
145	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)-метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=508 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,65 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,79 (ушир с, 3H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,19 (м, 4H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,92-1,76 (м, 3H), 1,71-1,60 (м, 2H), 1,59-1,47 (м, 2H), 1,25 (с, 2H) hLPA1 IC50=94 нМ	Пример 3
146	 (1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(спиро[2.3]гексан-1-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты (цис-изомер в результате эпитеризации на конечной стадии гидролиза сложного эфира)	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,98-5,48 (м, 2H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,53-3,14 (м, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,93-1,58 (м, 7H), 1,50-1,20 (м, 6H), 0,75-0,65 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 1H) hLPA1 IC50=1816 нМ	Пример 3
147	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=458 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,82-3,59 (м, 1H), 3,45-3,10 (м, 3H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,93-1,73 (м, 4H), 1,67-1,33 (м, 5H), 1,26-1,18 (м, 1H), 0,99-0,86 (м, 3H) hLPA1 IC50=250 нМ	Пример 1

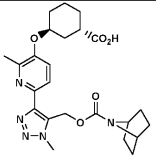
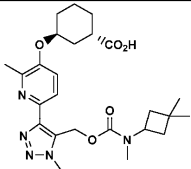
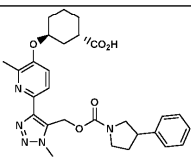
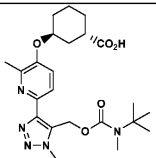
148	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85-7,78 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,67-5,54 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,13-4,03 (м, 3H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 3H), 1,65-1,52 (м, 4H), 1,50-1,44 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=325 нМ	Пример 1
149	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((октагидроциклопента[b]пиррол-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,68-5,57 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,13-4,06 (м, 3H), 4,04-3,86 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 3H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,89-1,74 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 3H), 1,54-1,45 (м, 4H), 1,26-1,22 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=180 нМ	Пример 1
150	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(циклопропилметил)пирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=498 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,63-3,33 (м, 1H), 3,32-3,08 (м, 2H), 2,97-2,72 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,90-1,73 (м, 3H), 1,68-1,38 (м, 5H), 1,29-1,11 (м, 2H), 0,70-0,54 (м, 1H), 0,42-0,30 (м, 2H), 0,04 - -0,11 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=91 нМ	Пример 1

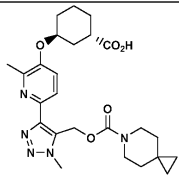
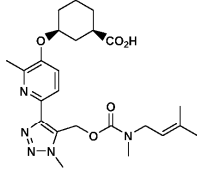
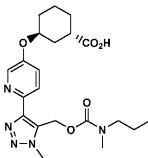
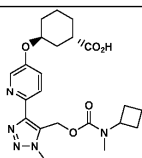
151	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изобутирпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=500 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,3 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,64-3,33 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,98-1,77 (м, 5H), 1,71-1,32 (м, 7H), 1,29-1,12 (м, 2H), 0,92-0,81 (м, 6H) hLPA1 IC50=101 nM	Пример 1
152	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-этирпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=471 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир с, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,09 (ушир с, 3H), 3,61-3,12 (м, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,92-1,42 (м, 12H), 0,86-0,75 (м, 2H), 0,64-0,54 (м, 1H) hLPA1 IC50=157 nM	Пример 1
153	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-изобутирпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=500 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=7,3 Гц, 1H), 5,74-5,48 (м, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (ушир с, 3H), 3,66-3,11 (м, 3H), 2,41 (ушир с, 3H), 2,09-1,41 (м, 14H), 1,36-1,07 (м, 2H), 0,89 (ушир с, 3H), 0,59-0,42 (м, 3H) hLPA1 IC50=163 nM	Пример 1
154	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=511 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,82-5,65 (м, 2H), 4,78-4,68 (м, 1H), 4,10 (ушир с, 3H), 3,29-3,13 (м, 3H), 2,39 (с, 2H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,98-1,46 (м, 12H) hLPA1 IC50=321 nM	Пример 1

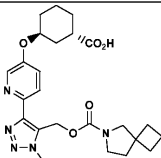
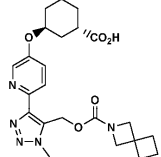
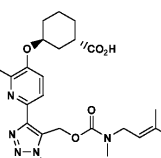
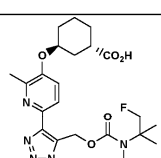
155	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,64-3,45 (м, 1H), 3,32-3,09 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 3H), 1,67-1,45 (м, 4H), 1,16 (с, 6H) hLPA1 IC50=175 нМ	Пример 1
156	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=444 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,31-3,09 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,02 (ушир д, J=13,4 Гц, 1H), 1,94-1,73 (м, 3H), 1,63 (ушир д, J=10,1 Гц, 4H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H) hLPA1 IC50=231 нМ	Пример 1
157	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-метилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=444 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,64-3,50 (м, 1H), 3,31-3,10 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 1H), 1,64 (ушир с, 7H), 1,00 (д, J=6,1 Гц, 3H) hLPA1 IC50=529 нМ	Пример 1
158	 (1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=498 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,32-3,12 (м, 1H), 2,74-2,58 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,10-1,70 (м, 14H), 1,68-1,44 (м, 4H) hLPA1 IC50=32 нМ	Пример 10

159	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,69 (ушир с, 3H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,31-3,11 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,71-1,58 (м, 6H), 1,57-1,47 (м, 6H) hLPA1 IC50=162 нМ	Пример 1
160	 (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)(метил)карбамонил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты (цис-изомер в результате эпимеризации на конечной стадии гидролиза сложного эфира)	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,63 (ушир с, 2H), 4,49-4,36 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,77-2,69 (м, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,92-1,59 (м, 6H), 1,50-1,20 (м, 4H), 1,14-0,95 (м, 6H) hLPA1 IC50=61 нМ	Пример 3
161	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилпиперидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,81-3,66 (м, 1H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,92-1,76 (м, 3H), 1,66 (ушир с, 6H), 1,46-1,18 (м, 3H), 1,03 (с, 2H), 0,86-0,71 (м, 3H) hLPA1 IC50=178 нМ	Пример 1
162	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)-(метил)карбамонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,34-3,18 (м, 1H), 2,79 (ушир с, 3H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 3H), 1,70-1,47 (м, 4H), 1,31-1,15 (м, 2H), 0,42-0,16 (м, 2H), 0,03 - -0,26 (м, 2H) hLPA1 IC50=34 нМ	Пример 1

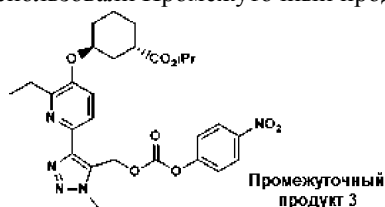
163	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-изопропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (ушир д, J=9,5 Гц, 2H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,18 (ушир с, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,94-1,73 (м, 6H), 1,67-1,34 (м, 6H), 0,93-0,75 (м, 6H) hLPA1 IC50=104 nM	Пример 1
164	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (ушир с, 2H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,33-3,08 (м, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,90 (с, 4H), 1,62 (ушир с, 6H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,42-0,26 (м, 2H), 0,16-0,02 (м, 2H) hLPA1 IC50=83 nM	Пример 1
165	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-этилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,67 (ушир с, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,24-3,09 (м, 1H), 2,98-2,78 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,06-1,79 (м, 6H), 1,67-1,23 (м, 8H), 0,93-0,79 (м, 3H) hLPA1 IC50=102 nM	Пример 1
166	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-пропилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,24-3,07 (м, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,92 (с, 5H), 1,68-1,34 (м, 5H), 1,32-1,19 (м, 4H), 0,92-0,80 (м, 3H) hLPA1 IC50=109 nM	Пример 1

167	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,31-3,13 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 3H), 1,67-1,46 (м, 8H), 1,39-1,33 (м, 4H) hLPA1 IC50=317 нМ	Пример 1
168	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,63 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,72 (ушир с, 3H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,00 (ушир с, 1H), 1,93-1,71 (м, 6H), 1,64 (ушир с, 5H), 1,07-0,95 (м, 6H) hLPA1 IC50=29 нМ	Пример 3
169	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-фенилпирролидин-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров)	LCMS, [M+H]⁺=520 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91-7,81 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,37-7,19 (м, 5H), 5,72 (ушир с, 2H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,11 (ушир д, J=13,7 Гц, 3H), 3,81-3,63 (м, 1H), 3,39-3,10 (м, 3H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,43 (ушир д, J=4,9 Гц, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,97-1,73 (м, 4H), 1,70-1,47 (м, 4H) hLPA1 IC50=336 нМ	Пример 1
170	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((трет-бутил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=460 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,93-1,73 (м, 3H), 1,69-1,43 (м, 4H), 1,27 (с, 9H) hLPA1 IC50=183 нМ	Пример 1

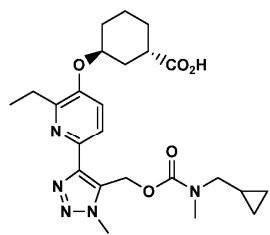
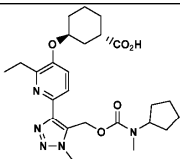
171	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,59-3,16 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,91-1,71 (м, 3H), 1,68-1,44 (м, 4H), 1,31-1,11 (м, 4H), 0,28 (с, 4H) hLPA1 IC₅₀=162 нМ	Пример 1
172	 (1R,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3-метилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота (цис-изомер в результате эпимеризации на конечной стадии гидролиза)	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,68-5,59 (м, 2H), 5,16-4,91 (м, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,87-3,60 (м, 2H), 2,80-2,64 (м, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 3H), 1,72-1,49 (м, 4H), 1,47-1,28 (м, 5H) hLPA1 IC₅₀=312 нМ	Пример 3
173	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=432 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 5,67-5,58 (м, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,20-3,01 (м, 2H), 2,77 (ушир д, J=15,9 Гц, 3H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,00-1,72 (м, 4H), 1,72-1,41 (м, 5H), 1,40-1,28 (м, 1H), 0,86-0,61 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=131 нМ	Пример 1
174	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=444 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,57-4,17 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,80-2,63 (м, 4H), 2,12-1,94 (м, 4H), 1,90-1,74 (м, 4H), 1,72-1,48 (м, 5H) hLPA1 IC₅₀=58 нМ	Пример 1

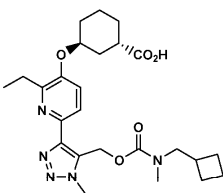
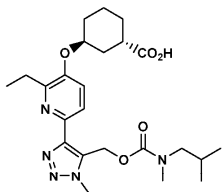
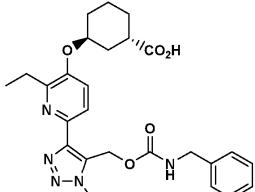
175	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-азаспиро[3.4]октан-6-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43-8,26 (м, 1H), 8,08-7,91 (м, 1H), 7,64-7,44 (м, 1H), 5,63 (ушир с, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,08 (ушир с, 3H), 3,30-3,11 (м, 3H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 9H), 1,70-1,44 (м, 4H) hLPA1 IC50=703 нМ	Пример 1
176	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=456 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,84 (с, 4H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 4H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 3H), 1,76-1,60 (м, 4H), 1,60-1,48 (м, 2H) hLPA1 IC50=400 нМ	Пример 1
177	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(3-метилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,69-5,61 (м, 2H), 5,17-4,91 (м, 1H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,85-3,61 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,90-1,74 (м, 3H), 1,73-1,60 (м, 4H), 1,59-1,47 (м, 4H), 1,46-1,37 (м, 2H) hLPA1 IC50=21 нМ	Пример 3
178	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=478 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,89-1,74 (м, 3H), 1,64 (ушир с, 4H), 1,28 (ушир с, 6H) hLPA1 IC50=156 нМ	Пример 3

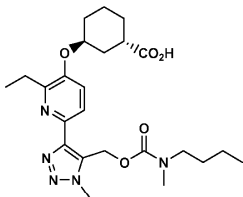
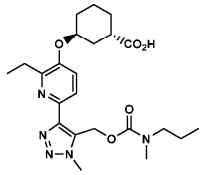
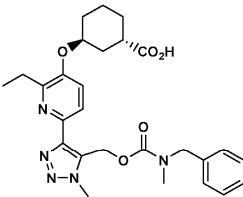
Следующие аналоги синтезировали в соответствии со способами, описанными для получения примера 1, за исключением того, что использовали Промежуточный продукт 3 (вместо примера 1F):

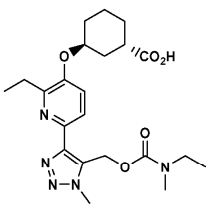
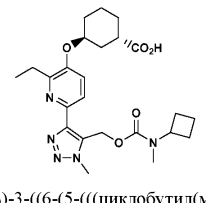
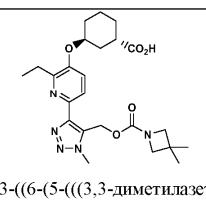


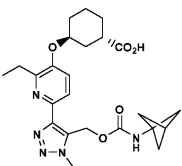
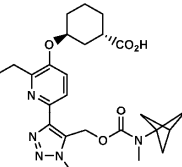
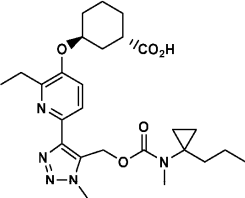
Промежуточный продукт 3 получали из 2,5-дибром-6-этилпиридина с использованием той же последовательности синтеза, что и описанная для получения примера 1.

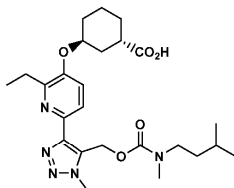
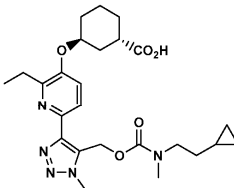
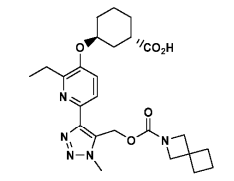
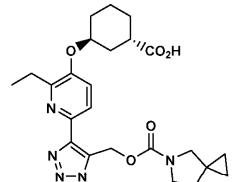
Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
194	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (ушир д, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,69 (ушир д, J=16,2 Гц, 2H), 4,81 (ушир с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,56 (ушир с, 1H), 3,10 (ушир с, 1H), 2,99 (ушир с, 1H), 2,89-2,78 (м, 5H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,90 (ушир д, J=11,6 Гц, 1H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,69-1,48 (м, 4H), 1,31-1,20 (м, 3H), 1,03-0,86 (м, 1H), 0,85-0,66 (м, 1H), 0,45 (ушир с, 1H), 0,28 (ушир с, 1H), 0,22 (ушир с, 1H), 0,00 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=14 нМ	Пример 1
195	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=485,9 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94-7,76 (м, 1H), 7,60-7,41 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,88-4,62 (м, 1H), 2,80 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,64 (ушир с, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 4H), 1,67-1,58 (м, 5H), 1,54 (ушир с, 5H), 1,43 (ушир с, 5H), 1,24 (ушир т, J=7,4 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=11 нМ	

196	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (ушир. д, J=8,6 Гц, 1H), 5,66 (ушир. д, J=16,0 Гц, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,10 (ушир. д, J=9,4 Гц, 3H), 2,80 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 2,73 (ушир. д, J=17,7 Гц, 3H), 1,91 (ушир. д, J=14,9 Гц, 2H), 1,84 (с, 6H), 1,76 (с, 4H), 1,71-1,57 (м, 4H), 1,54 (ушир. с, 2H), 1,43 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 1,25 (ушир. д, J=6,8 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=12 nM	
197	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((изобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (ушир. т, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 5,63 (ушир. д, J=18,3 Гц, 2H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,08 (ушир. с, 3H), 2,99 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 2,85 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,81-2,70 (м, 5H), 1,97 (ушир. д, J=13,7 Гц, 1H), 1,86 (с, 1H), 1,79 (ушир. д, J=12,5 Гц, 3H), 1,60 (ушир. д, J=8,9 Гц, 3H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,23 (ушир. д, J=7,6 Гц, 3H), 0,78 (ушир. д, J=5,5 Гц, 3H), 0,59-0,54 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=27 nM	
198	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилкарбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=494,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир. д, J=8,3 Гц, 2H), 7,47 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,22 (ушир. д, J=7,2 Гц, 3H), 5,69 (с, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,18 (ушир. д, J=5,9 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,50 (ушир. с, 1H), 2,78 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,98 (ушир. д, J=13,0 Гц, 1H), 1,80 (ушир. д, J=11,8 Гц, 3H), 1,61 (ушир. с, 2H), 1,54 (ушир. с, 1H), 1,50 (ушир. с, 1H), 1,22 (ушир. т, J=7,4 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=46 nM	

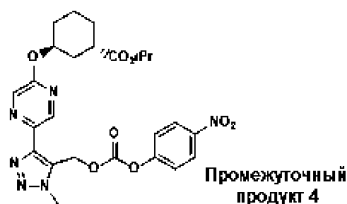
199	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 5,64 (ушир. д, J=12,4 Гц, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,09 (ушир. с, 3H), 3,53 (ушир. с, 1H), 3,17 (ушир. с, 1H), 3,03 (ушир. с, 1H), 2,82-2,69 (м, 5H), 1,98 (ушир. д, J=13,8 Гц, 1H), 1,79 (ушир. д, J=11,0 Гц, 3H), 1,60 (ушир. с, 2H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,41 (ушир. с, 1H), 1,26-1,16 (м, 5H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,86 (ушир. с, 1H), 0,61 (ушир. с, 2H) hLPA1 IC₅₀=7 нМ	
200	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=460,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92-7,70 (м, 1H), 7,62-7,30 (м, 1H), 5,80-5,48 (м, 2H), 4,89-4,58 (м, 1H), 4,24-3,82 (м, 3H), 3,60-3,25 (м, 1H), 3,21-2,93 (м, 2H), 2,85-2,67 (м, 5H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,07-1,94 (м, 1H), 1,90-1,69 (м, 3H), 1,68-1,36 (м, 5H), 1,33-1,14 (м, 3H), 0,86-0,67 (м, 2H), 0,67-0,40 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=11 нМ	
201	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 5,64 (ушир. д, J=12,4 Гц, 2H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,09 (ушир. с, 3H), 3,53 (ушир. с, 1H), 3,17 (ушир. с, 1H), 3,03 (ушир. с, 1H), 2,82-2,69 (м, 5H), 1,98 (ушир. д, J=13,8 Гц, 1H), 1,79 (ушир. д, J=11,0 Гц, 3H), 1,60 (ушир. с, 2H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,41 (ушир. с, 1H), 1,26-1,16 (м, 5H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,86 (ушир. с, 1H), 0,61 (ушир. с, 2H) hLPA1 IC₅₀=25 нМ	

202	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((этил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=446,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,76 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,56-3,37 (м, 1H), 3,19 (ушир д, J=18,6 Гц, 1H), 3,11 (ушир с, 1H), 2,82-2,75 (м, 3H), 2,73 (ушир с, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 1,98 (ушир д, J=13,4 Гц, 1H), 1,80 (ушир д, J=11,0 Гц, 2H), 1,61 (ушир с, 2H), 1,53 (ушир д, J=16,5 Гц, 2H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,00 (ушир д, J=6,1 Гц, 2H), 0,86 (ушир с, 2H) hLPA1 IC₅₀=160 нМ	
203	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,74 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,77-3,70 (м, 4H), 2,77 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,70 (ушир с, 2H), 2,03 (ушир с, 1H), 1,93 (ушир д, J=13,1 Гц, 2H), 1,88-1,72 (м, 5H), 1,63-1,41 (м, 6H), 1,21 (ушир т, J=7,3 Гц, 3H) hLPA1 IC₅₀=8 нМ	
204	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилазетидин-1-карбонил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=472,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,74 (ушир с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,79-3,70 (м, 4H), 2,78 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,91 (ушир с, 1H), 1,86-1,73 (м, 5H), 1,64-1,44 (м, 4H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,13 (с, 6H) hLPA1 IC₅₀=102 нМ	

205	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=470,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (ушир д, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (ушир с, 1H), 5,62 (ушир с, 2H), 4,99-4,53 (м, 1H), 4,07 (ушир с, 2H), 3,58 (ушир с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,82 (ушир с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,35 (ушир с, 1H), 2,05 (ушир с, 1H), 1,90 (ушир с, 7H), 1,64 (ушир с, 4H), 1,25 (ушир с, 3H), 1,00 (д, J=6,1 Гц, 1H) hLPA1 IC₅₀=842 nM	
206	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88-7,75 (м, J=8,2 Гц, 1H), 7,54-7,41 (м, J=8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,88-4,67 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,69-3,53 (м, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,80 (ушир д, J=7,3 Гц, 2H), 2,76-2,63 (м, 3H), 2,05 (ушир с, 1H), 1,79 (ушир с, 8H), 1,61 (ушир с, 4H), 1,22 (ушир т, J=7,3 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 1H) hLPA1 IC₅₀=34 nM	
207	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((метил(1-пропилциклопропил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=500,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (ушир д, J=8,5 Гц, 2H), 4,78 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,08 (ушир с, 1H), 2,83-2,73 (м, 4H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,60 (ушир с, 1H), 2,12-1,94 (м, 1H), 1,86 (ушир д, J=12,2 Гц, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,66-1,52 (м, 3H), 1,52-1,37 (м, 2H), 1,31-1,22 (м, 4H), 1,20 (ушир с, 1H), 1,06 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 1,00 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,84 (ушир с, 1H), 0,74 (ушир с, 1H), 0,68-0,54 (м, 4H), 0,44 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=133 nM	

208	 (1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((изопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=488,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89-7,77 (м, J=8,5 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 4,76 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,27-3,10 (м, 1H), 3,04 (ушир с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,82-2,67 (м, 5H), 1,98 (ушир д, J=12,8 Гц, 1H), 1,89 (с, 3H), 1,80 (ушир д, J=11,6 Гц, 2H), 1,61 (ушир д, J=8,5 Гц, 2H), 1,54 (ушир с, 1H), 1,49 (ушир д, J=11,3 Гц, 1H), 1,30 (ушир д, J=5,8 Гц, 1H), 1,24 (ушир т, J=7,5 Гц, 3H), 1,12 (ушир с, 1H), 0,86 (ушир с, 3H), 0,60 (ушир с, 3H) hLPA1 IC₅₀=26 нМ	
209	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=486,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (ушир д, J=10,7 Гц, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (ушир с, 3H), 3,24 (ушир с, 1H), 3,12 (ушир с, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 5H), 2,61 (ушир т, J=10,5 Гц, 1H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,66-1,45 (м, 4H), 1,33 (ушир с, 1H), 1,28-1,11 (м, 4H), 0,35 (ушир с, 1H), 0,16 (ушир с, 1H), -0,01 (ушир с, 1H), -0,27 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=22 нМ	
210	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,80 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,61 (ушир т, J=10,7 Гц, 1H), 2,09-1,99 (м, 5H), 1,93-1,82 (м, 3H), 1,82-1,67 (м, 4H), 1,65-1,52 (м, 3H), 1,50 (ушир с, 1H), 1,28-1,14 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=67 нМ	
211	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=484,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87-7,80 (м, 1H), 7,46 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 5,69 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,09 (ушир. д, J=15,3 Гц, 3H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,80 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,61 (ушир. т, J=10,5 Гц, 1H), 2,16-1,96 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 3H), 1,70 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,65-1,45 (м, 4H), 1,29-1,14 (м, 3H), 0,55 (ушир. с, 1H), 0,53-0,45 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=47 нМ	

Следующие аналоги синтезировали в соответствии со способами, описанными для получения примера 1, за исключением того, что использовали Промежуточный продукт 4 (вместо примера 1F).

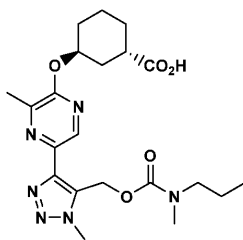


Промежуточный продукт 3 получали из 2,5-дибромпиразина с использованием той же последовательности синтеза, что и описанная для получения примера 1.

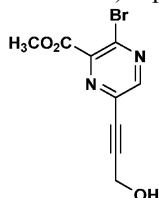
Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
212	(1S,3S)-3-((5-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ =447,1 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,53 (ушир. д, J=15,0 Гц, 2H), 5,36 (ушир. с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,16 (ушир. с, 1H), 3,06 (ушир. с, 1H), 2,74 (ушир. д, J=11,6 Гц, 3H), 2,66 (ушир. т, J=10,1 Гц, 1H), 2,07 (ушир. д, J=13,1 Гц, 1H), 1,87-1,79 (м, 3H), 1,66 (ушир. т, J=13,0 Гц, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,41 (ушир. с, 1H), 1,22 (ушир. с, 2H), 1,06-0,99 (м, 1H), 0,86 (ушир. с, 1H), 0,68 (ушир. с, 2H) hLPA1 IC ₅₀ =40 nM	Пример 1
213	(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ =445,1 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80-8,73 (м, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 5,54 (ушир. д, J=13,1 Гц, 2H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,12-3,02 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,83 (ушир. с, 3H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 3H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 1H), 0,85-0,70 (м, 1H), 0,49-0,36 (м, 1H), 0,36-0,23 (м, 1H), 0,23-0,09 (м, 1H), 0,09 - 0,07 (м, 1H) hLPA1 IC ₅₀ =1070 nM	Пример 1
214	(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ =459,0 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,33 (ушир. с, 1H), 5,51 (ушир. д, J=16,5 Гц, 2H), 5,34 (ушир. с, 1H), 4,12 (ушир. с, 3H), 3,56 (ушир. с, 1H), 3,18 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 3,08 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 2,71 (ушир. д, J=9,5 Гц, 3H), 2,64 (ушир. с, 1H), 2,34-2,19 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,90 (ушир. с, 1H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,75 (ушир. с, 1H), 1,71 (ушир. с, 1H), 1,64 (ушир. д, J=13,4 Гц, 3H), 1,59-1,46 (м, 3H), 1,40 (ушир. с, 1H) hLPA1 IC ₅₀ =68 nM	Пример 1
215	(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H] ⁺ =459,3 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,35 (ушир. с, 1H), 4,47-4,22 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,53-3,31 (м, 1H), 2,63 (ушир. с, 4H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 3H), 1,73-1,60 (м, 3H), 1,57 (ушир. с, 3H), 1,51 (ушир. д, J=12,2 Гц, 2H), 1,43 (ушир. с, 4H) hLPA1 IC ₅₀ =84 nM	Пример 1

Пример 216.

(1S,3S)-3-((3-Метил-5-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



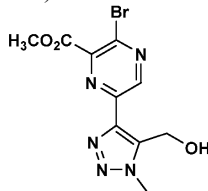
216A. Метил-3-бром-6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат



Смесь метил-3,6-дибромпиразин-2-карбоксилата (16,5 г, 55,8 ммоль), пропаргилового спирта (3,33 мл, 55,8 ммоль) и ТЕА (46,6 мл, 335 ммоль) в MeCN (100 мл) дегазировали N_2 , а затем последовательно добавляли CuI (0,531 г, 2,79 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (1,96 г, 2,79 ммоль). Реакционную смесь тремя циклами дегазирования N_2 , перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (120 г SiO_2 , элюирование равномерным градиентом от 0 до 80% EtOAc в гексане в течение 25 мин) с получением указанного в заголовке продукта (5,40 г, 19,9 ммоль, выход 35,7%) в виде коричневатого масла.

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 4,56 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H).

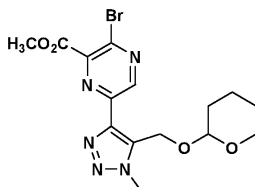
216B. Метил-3-бром-6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-карбоксилат



К раствору примера 216A (2,7 г, 9,96 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) последовательно добавляли $TMSCH_2N_3$ (1,48 мл, 9,96 ммоль), хлор(пентаметилциклопентадиенил)-бис-(трифенилфосфин)рутений(II) (0,397 г, 0,498 ммоль) и CuI (0,095 г, 0,498 ммоль). Смесь дегазировали тремя циклами N_2 . Полученную гомогенную смесь затем нагревали при 50°C (масляная баня) в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в THF (40 мл) и охлаждали до 0°C; при 0°C добавляли TBAF (19,9 мл 1 М раствора в THF, 19,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 60 мин, после чего добавляли нас. водн. раствор $NaHCO_3$ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный коричневый маслянистый продукт подвергали хроматографии (80 г SiO_2 ; элюирование равномерным градиентом от 0 до 80% EtOAc в гексане в течение 25 мин) с получением указанного в заголовке продукта (1,5 г, 4,57 ммоль, выход 45,9%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,42 (с, 1H), 4,90-4,85 (м, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,07 (с, 3H).

216C. Метил-3-бром-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-карбоксилат

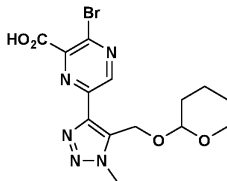


К раствору примера 216B (3,0 г, 9,14 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (2,502 мл, 27,4 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли p-TsOH·H₂O (0,087 г, 0,457 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и нейтрализовали до pH 7 добавлением нас. водн. $NaHCO_3$ при 0°C. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали водный слой DCM (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (40 г SiO_2 ; элюирование равномерным градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексане в течение 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 8,49 ммоль, выход 93%) в виде светло-коричневатого масла.

$[M-TMP+H]^+=328,1/330,1$;

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,31 (с, 1H), 5,28-5,09 (м, 2H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 1,85-1,44 (м, 6H).

216D. 3-Бром-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-карбоновая кислота

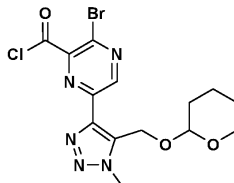


Раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,484 г, 11,53 ммоль) в воде (6 мл) при 0°C по каплям добавляли к перемешанному раствору примера 216C (1,0 г, 2,43 ммоль) в THF (6 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 60 мин, а затем осторожно гасили до pH ~5 добавлением 1N водн. HCl при 0°C и экстрагировали DCM (20×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г, 2,01 ммоль, выход 83%) в виде светло-желтоватого твердого вещества.

$[\text{M}+\text{THP}+\text{H}]^+=313,9/315,9$;

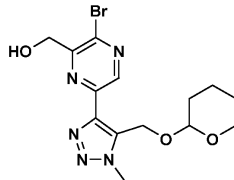
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,46 (с, 1H), 5,42 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,87 (тд, $J=10,9$, 2,6 Гц, 1H), 3,73 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,93-1,50 (м, 7H).

217E. 3-Бром-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-карбонилхлорид



Смесь примера 217D (228 мг, 0,573 ммоль) и 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,114 мл, 0,859 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (239 мг, 0,574 ммоль, выход 100%) в виде желтоватого масла, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

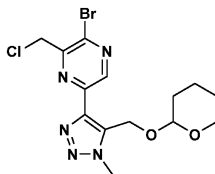
218F. (3-Бром-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)метанол



Раствор примера 218E (3,14 г, 7,54 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C по каплям добавляли к суспензии NaBH_4 (0,656 г, 17,33 ммоль) при EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К реакционной смеси при -78°C осторожно добавляли водн. HCl (9,80 мл 1,0N раствора, 9,80 ммоль) для слабого подкисления. Затем смесь подщелачивали до pH ~8 добавлением нас. водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (40 г SiO_2 ; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 80% в течение 25 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 6,51 ммоль, выход 86%) в виде светло-желтоватого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (с, 1H), 5,47 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,76 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,62 (дт, $J=10,9$, 3,9 Гц, 1H), 1,86-1,47 (м, 6H).

218G. 2-Бром-3-(хлорметил)-5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин

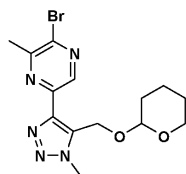


К раствору примера 218F (190 мг, 0,494 ммоль) в CHCl_3 (3 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,057 мл, 0,74 ммоль), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,259 мл, 1,48 ммоль) и DMAP (6,0 мг, 0,049 ммоль). После за-

вершения добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, после чего последовательно добавляли LiCl (105 мг, 2,472 ммоль) и DMF (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток распределяли между водой и EtOAc (по 10 мл каждого). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (12 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 0,435 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,14 (с, 1H), 5,33-5,19 (м, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,75 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 1H), 1,87-1,46 (м, 6H).

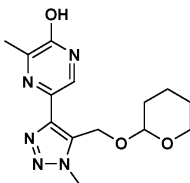
218H. 2-Бром-3-метил-5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин



К находящемуся при 0°C раствору NaBH₄ (286 мг, 7,55 ммоль) в EtOH (20 мл) по каплям добавляли раствор примера 218G (760 мг, 1,89 ммоль) в THF (20 мл). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Методом LCMS обнаруживали, что реакция все еще не завершена, поэтому дополнительно добавляли NaBH₄ (286 мг, 7,55 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток, а затем осторожно гасили добавлением воды при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (24 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,63 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,04 (с, 1H), 5,29-5,20 (м, 2H), 4,75 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,86 (ддд, J=11,3, 8,3, 3,0 Гц, 1H), 3,59-3,50 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,85-1,49 (м, 6H).

218I. 3-Метил-5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ол

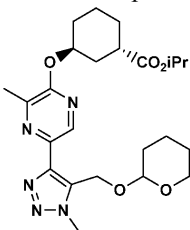


Смесь примера 218H (600 мг, 1,63 ммоль), KOH (1,00 мл 7 М водн. раствора, 7,0 ммоль) в воде (5 мл) и диоксане (5 мл) дегазировали в атмосфере N₂, а затем добавляли tBuXphos (83 мг, 0,196 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (44,8 мг, 0,049 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в атмосфере N₂, а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем подкисляли до pH 5 добавлением 1N водн. HCl при 0°C и распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу разделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (12 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 100% в течение 7 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 1,11 ммоль, выход 68,3%) в виде светло-желтоватого твердого вещества.

[M-THP+H]⁺=222,2;

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (с, 1H), 5,24-5,15 (м, 2H), 4,88-4,72 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,90 (ддд, J=11,2, 8,2, 3,2 Гц, 1H), 3,72-3,52 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,90-1,44 (м, 7H).

218J. Изопропил-(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

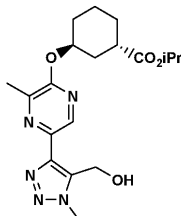


К смеси примера 218I (340 мг, 1,11 ммоль) и ((1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексан-карбоксилата (373 мг, 2,00 ммоль) в THF (5 мл) последовательно добавляли n-Bu₃P (0,556 мл, 2,227 ммоль) и (E)-диазен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (562 мг, 2,23 ммоль). Затем реакцион-

ную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (24 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (527 мг, 1,11 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного масла.

$[M+H]^+ = 474,2$.

218K. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

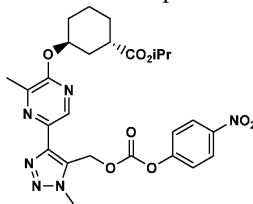


Смесь примера 218J (527 мг, 1,11 ммоль) и пиридиния паратолуолсульфоната (28 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (24 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0% до 100% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (277 мг, 0,711 ммоль, выход 63,9%) в виде прозрачного масла.

$[M+H]^+ = 390,2$;

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (с, 1H), 5,54 (ушир. с, 1H), 5,04 (дт, J=12,4, 6,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,16-4,10 (м, 3H), 2,74 (тт, J=11,1, 3,9 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,23 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 2,01 (ушир. дд, J=8,8, 4,1 Гц, 2H), 1,89 (ддд, J=13,9, 11,4, 2,8 Гц, 1H), 1,82-1,47 (м, 5H), 1,26 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 6H).

218L. Изопропил-(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор 4-нитрофенилхлорформиата (172 мг, 0,854 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям при 0°C добавляли к раствору примера 218K (277 мг, 0,711 ммоль) и пиридина (0,288 мл, 3,56 ммоль) в DCM (5 мл) в течение 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (12 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (366 мг, 0,66 ммоль, выход 93%) в виде светло-желтоватого масла.

$[M+H]^+ = 555,2$;

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (с, 1H), 8,33-8,28 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,02-5,94 (м, 2H), 5,52 (ушир. с, 1H), 5,03 (дт, J=12,6, 6,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 2,74 (тт, J=11,1, 3,9 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,22 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,81-1,52 (м, 4H), 1,30-1,22 (м, 6H).

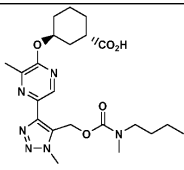
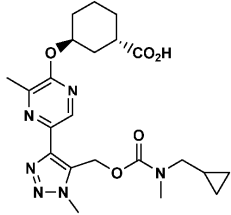
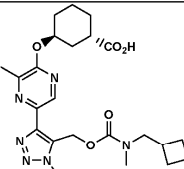
Пример 218.

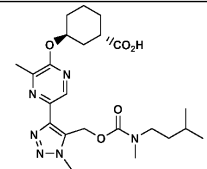
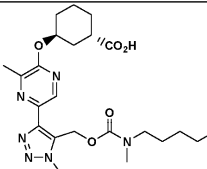
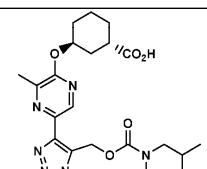
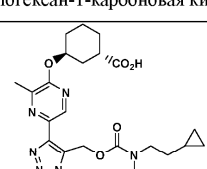
К раствору примера 218L (8 мг, 0,014 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли N-метилпропан-1-амин (1,8 мкл; 0,017 ммоль) и DIPEA (7,6 мкл, 0,043 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (4 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 30% в течение 10 мин)) с получением соответствующего сложного карбаматизопропилового эфира примера в виде прозрачного масла. Этот сложноэфирный промежуточный продукт перемешивали с 1N водн. NaOH (0,2 мл) в THF (1 мл) и MeOH (0,2 мл) при к.т. в течение 18 ч, а затем подкисляли до pH ~2 добавлением TFA. Реакционную смесь очищали методом препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный градиент от 20% 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 примера 218 (5 мг, 11,0 мкмоль, выход 76%) в виде прозрачного масла.

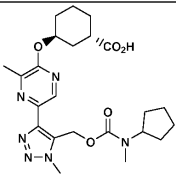
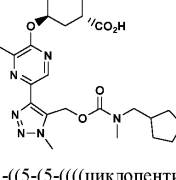
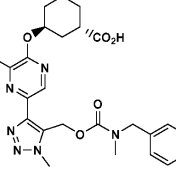
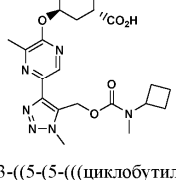
$[M+H]^+ = 447,3$;

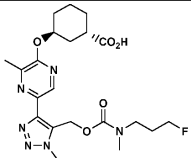
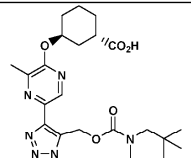
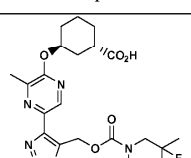
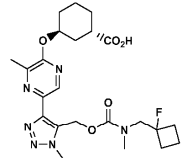
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 5,69 (ушир. д, J=7,4 Гц, 2H), 5,53 (ушир. с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,26 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 3,13 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 2,97-2,79 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,32 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 2,16-1,99 (м, 2H), 1,93-1,37 (м, 7H), 0,98-0,71 (м, 3H).

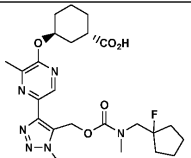
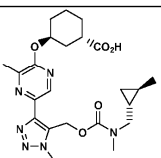
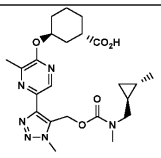
hLPA IC₅₀=194 нМ.

Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
219	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((4-tert-butyl-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=461,4, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (с, 1H), 5,68 (ушир с, 2H), 5,53 (ушир с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,36-3,10 (м, 2H), 2,97-2,79 (м, 4H), 2,53 (с, 3H), 2,32 (д, J=14,0 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,94-1,12 (м, 9H), 1,02-0,74 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=21 нМ	Пример 218
220	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,9 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 5,54 (д, J=19,1 Гц, 2H), 5,38 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,05 (ушир с, 1H), 2,93 (ушир с, 1H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,41-2,12 (м, 8H) 0,40 (ушир с, 1H), 0,24 (ушир с, 1H), 0,16 (ушир с, 1H), -0,04 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=149 нМ	Пример 218
221	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (с, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 5,51 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,91-2,77 (м, 4H), 2,61-2,35 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,29 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,10-1,50 (м, 13H) hLPA1 IC₅₀=23 нМ	Пример 218

222	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((изопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=475,4, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (ушир с, 1H), 5,54 (ушир д, J=13,0 Гц, 2H), 5,38 (ушир с, 1H), 4,12 (ушир с, 3H), 3,18 (ушир д, J=9,2 Гц, 1H), 3,03 (ушир с, 1H), 2,80-2,58 (м, 4H), 2,44 (ушир с, 3H), 2,09 (ушир д, J=13,6 Гц, 1H), 1,94-1,03 (м, 10H), 0,92-0,55 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=19 nM	Пример 218
223	 (1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(пентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=475,4, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 5,54 (ушир д, J=15,9 Гц, 2H), 5,37 (ушир с, 1H), 4,11 (ушир с, 2H), 3,22-2,99 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 3H), 2,62-2,53 (м, 4H), 2,44 (с, 2H), 2,13-1,96 (м, 1H), 1,90-0,59 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=56 nM	Пример 218
224	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((изобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=461,2, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 5,69 (ушир д, J=14,3 Гц, 2H), 5,53 (ушир с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,12 (ушир д, J=7,4 Гц, 1H), 3,03-2,77 (м, 6H), 2,53 (с, 3H), 2,32 (ушир д, J=14,0 Гц, 1H), 2,18-1,53 (м, 7H), 0,99-0,74 (м, 6H) hLPA1 IC₅₀=121 nM	Пример 218
225	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-циклопропилэтил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,4, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 5,54 (ушир д, J=14,4 Гц, 2H), 5,38 (ушир с, 1H), 4,11 (ушир с, 3H), 3,29-3,07 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 3H), 2,57 (ушир д, J=11,3 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,16-1,97 (м, 1H), 1,93-1,01 (м, 9H), 0,70-0,12 (м, 3H), 0,06 - -0,40 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=70 nM	Пример 218

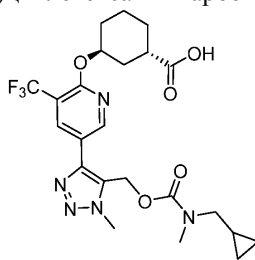
226	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,5, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,38 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,64 (ушир с, 1H), 2,62 (ушир с, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,19-2,02 (м, 1H), 1,95-1,24 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=49 нМ	Пример 218
227	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=487,5, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 5,61-5,48 (м, 2H), 5,40 (ушир с, 1H), 4,12 (ушир с, 3H), 3,20-2,91 (м, 2H), 2,84-2,69 (м, 3H), 2,64 (ушир с, 1H), 2,48-2,42 (м, 3H), 2,10 (ушир д, J=13,1 Гц, 1H), 1,96-1,07 (м, 15H), 0,89 (ушир с, 1H) hLPA1 IC₅₀=18 нМ	Пример 218
228	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((бензил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=495,3, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (ушир с, 1H), 7,38-7,04 (м, 4H), 6,96 (ушир с, 1H), 5,68-5,47 (м, 2H), 5,37 (ушир с, 1H), 4,47-4,21 (м, 2H), 4,19-3,97 (м, 3H), 2,83-2,66 (м, 3H), 2,62 (ушир т, J=11,0 Гц, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 7H) hLPA1 IC₅₀=60 нМ	
229	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=459,0, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58-8,57 (м, 1H), 5,54 (ушир с, 2H), 5,39 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 4H), 2,82-2,57 (м, 4H), 2,47-2,39 (м, 3H), 2,18-1,31 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=76 нМ	

230	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((3-фторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=465,4$, 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 5,56 (ушир с, 2H), 5,39 (ушир с, 1H), 4,54-4,17 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,39-3,14 (м, 2H), 2,89-2,69 (м, 3H), 2,64 (ушир т, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,10 (ушир д, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,94-1,41 (м, 9H) hLPA1 $IC_{50}=390$ нМ	
231	 (1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил(неопентил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=475,2$, 1H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (с, 1H), 5,68 (ушир д, $J=12,1$ Гц, 2H), 5,54 (ушир с, 1H), 4,23-4,16 (м, 3H), 3,14 (с, 1H), 3,04-2,96 (м, 3H), 2,93-2,81 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,32 (ушир д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,16-1,97 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,83-1,55 (м, 4H), 1,04-0,72 (м, 9H) hLPA1 $IC_{50}=88$ нМ	
232	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-фтор-2-метилпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=479,2$, 1H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 5,80-5,57 (м, 2H), 5,54 (ушир с, 1H), 4,26-4,16 (м, 3H), 3,57-3,27 (м, 2H), 3,10-2,77 (м, 4H), 2,59-2,46 (м, 3H), 2,32 (ушир д, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,95-1,53 (м, 5H), 1,42-1,13 (м, 6H), ^{19}F-ЯМР (471 МГц, $CDCl_3$) δ -139,12 (с, 1F) hLPA1 $IC_{50}=191$ нМ	
233	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-фторциклобутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=491,2$, 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (с, 1H), 5,69 (ушир д, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,51 (ушир с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,72-3,34 (м, 2H), 3,04-2,75 (м, 4H), 2,49 (ушир д, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,33-1,49 (м, 14H), ^{19}F-ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -130,34 (ушир с, 1F) hLPA1 $IC_{50}=122$ нМ	

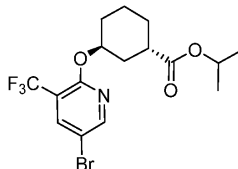
234	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-фторциклопентил)-метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=505,2, ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (с, 1H), 5,71-5,61 (м, 2H), 5,52 (ушир с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,68-3,37 (м, 2H), 3,07-2,91 (м, 3H), 2,84 (тт, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 2,51 (д, J=3,5 Гц, 3H), 2,29 (ушир д, J=13,9 Гц, 1H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,94-1,35 (м, 13H), ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -139,45 - -147,94 (м, 1F) hLPA1 IC₅₀=72 nM	
235	 (1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил)-((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,0, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 5,82-5,56 (м, 2H), 5,53 (ушир с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,29-2,80 (м, 6H), 2,52 (с, 3H), 2,31 (ушир д, J=14,0 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,91-1,54 (м, 5H), 1,10-0,90 (м, 3H), 0,75-0,11 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=70 nM	
236	 (1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((метил)-((1S,2S)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=473,0, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 5H), 5,69 (ушир д, J=6,9 Гц, 2H), 5,52 (ушир с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,28-2,80 (м, 6H), 2,58-2,46 (м, 3H), 2,31 (ушир д, J=13,8 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,93-1,54 (м, 5H), 1,10-0,89 (м, 3H), 0,74-0,11 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=46 nM	

Пример 237.

(1S,3S)-3-((5-(5-(((Циклопропилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



237A. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



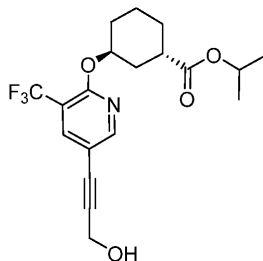
В продукту N₂ круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли (Е)-дiazen-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (2,11 г, 8,35 ммоль), толуол (15 мл) и n-Bu₃P (2,1 мл, 8,35 ммоль); тёмно-оранжевый раствор становился светло-желтым после добавления n-Bu₃P. Раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем последовательно добавляли 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ол (1,01 г, 4,17 ммоль) и (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилат (1,40 г, 7,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т., добавляли EtOAc (10 мл) и воду (5 мл), смесь перемешивали в течение 10 мин и разделяли органический слой. Водный слой обратно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество подвергали хроматографии (120 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексанах (равномер-

ный градиент от 0 до 100%)) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 4,14 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,52 (ушир. с, 1H), 5,06-4,94 (м, 1H), 2,69 (тт, J=11,6, 3,9 Гц, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,82-1,43 (м, 5H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6H).

LCMS, [M+H]⁺=410.

237B. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоксилат

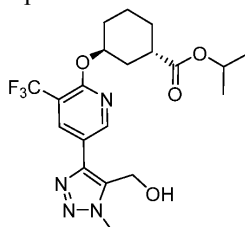


В круглодонную колбу емкостью 100 мл с примером 237A (1,7 г, 4,1 ммоль) и проп-2-ин-1-олом (0,70 г, 12,4 ммоль) в MeCN (21 мл) добавляли Et₃N (2,89 мл, 20,7 ммоль). Раствор быстро дегазировали (вакуумирование с последующим обратным заполнением N₂ (3×)). Добавляли транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,29 г, 0,41 ммоль) и CuI (0,039 г, 0,21 ммоль). Раствор дегазировали (вакуумирование с последующим обратным заполнением N₂ (3×)). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 24 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (40 г SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,13 г, 2,93 ммоль, выход 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,58 (ушир. с, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,50 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,70 (тт, J=11,6, 3,9 Гц, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,82-1,43 (м, 5H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6H).

LCMS, [M+H]⁺=386,2.

237C. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(5-гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



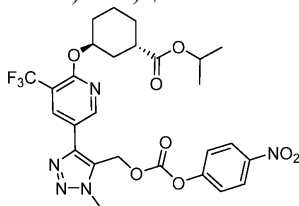
К раствору примера 237B (1,13 г, 2,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли TMSCH₂N₃ (0,68 г, 5,3 ммоль), хлор(пентаметилциклопентадиенил)-бис-(трифенилфосфин)рутений(II) (0,12 г, 0,15 ммоль) и CuI (0,028 г, 0,15 ммоль). Смесь быстро вакуумировали и обратно заполняли N₂ (эту последовательность повторяли трижды). Полученную гомогенную смесь затем нагревали при 50°C на масляной бане в течение 16 ч (внешняя и внутренняя температуры составляли от 49 до 50°C), затем охлаждали до к.т. и концентрировали досуха на ротационном испарителе (содержимое уловителя отходов собирали, помечали как азидсодержащие опасные отходы и соответствующим образом утилизировали). Остаток растворяли в THF (20 мл). Добавляли TBAF (5,86 мл 1 М раствора в THF, 5,86 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали хроматографии (равномерный градиент от 0 до 70% EtOAc в гексанах в течение 27 мин, затем градиент от 70 до 100% в течение 8 мин; колонка с 80 г Gold ISCO SiO₂), а затем препаративная HPLC в следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18 100A 30×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 MeCN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 0-100% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 1,13 ммоль, выход 38,5%) (поздняя элюируемая фракция).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,62 (ушир. с, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 2,73 (тт, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,85-1,45 (м, 5H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 6H).

Региохимию этого целевого продукта определяли в экспериментах с 1D-NoE NMR.

LCMS, $[M+H]^+=443,2$.

237D. Изопропил-(1S,3S)-3-((5-(1-метил-5-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

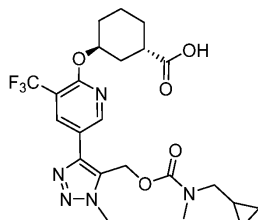


К раствору примера 237C (16 мг, 0,26 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформата (106 мг, 0,52 ммоль) в DCM (3 мл) при к.т. добавляли пиридин (0,085 мл, 1,05 ммоль). Формировалось белое твердое вещество. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, после чего твердое вещество отфильтровывали и промывали DCM. Объединенный фильтрат и смывы упаривали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (12 г SiO₂, элюирование равномерным градиентом от 0 до 100% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 0,19 ммоль, выход 71,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,40 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,64 (ушир. с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 2,74 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,86-1,45 (м, 5H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 6H).

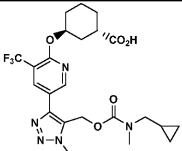
LCMS, $[M+H]^+=608,3$.

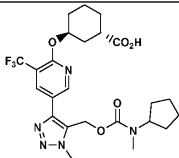
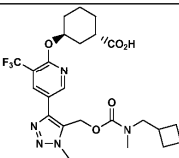
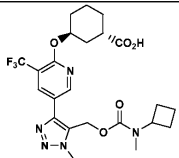
Пример 237.



К раствору примера 237D (5,4 мг, 8,9 мкмоль) и 1-циклопропил-N-метилметанамина (2,0 мкл, 0,018 ммоль) в THF (0,4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5 мкл, 0,027 ммоль) Смесь перемешивали при к т в течение 1 ч, после чего добавляли раствор LiOH·H₂O (3,7 мг, 0,088 ммоль) в воде (0,4 мл) и MeOH (0,2 мл) Реакционную смесь перемешивали при к т в течение 48 ч, затем подкисляли до pH 4 добавлением 1N водн HCl и экстрагировали EtOAc (3×5 мл) Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума Неочищенный продукт очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях колонка XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм, подвижная фаза A 5:95 MeCN: H₂O с 10 mM NH₄OAc, подвижная фаза B 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM NH₄OAc, равномерный градиент 20-60% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% B, поток 20 мл/мин Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, выход 51%).

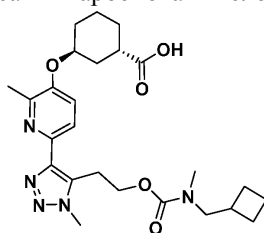
Следующие соединения получали согласно общей схеме синтеза примера 237.

Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
237	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбаомил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[M+H]^+=512,0$ ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,55 (ушир с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54 (с, 2H), 2,41-2,12 (м, 9H) 0,41 (ушир с, 1H), 0,25 (ушир с, 1H), 0,18 (ушир с, 1H), -0,01 (ушир с, 1H) hLPA1 IC ₅₀ =2400 nM	Пример 237

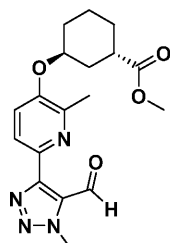
238	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=526,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,32 (ушир с, 1H), 5,15 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,0-2,85 м, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,88-1,13 (м, 15H) hLPA1 IC₅₀=174 нМ	
239	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=512,5 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,55 (ушир с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 2,12-1,36 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=440 нМ	
240	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=526,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 5,57 (ушир с, 1H), 5,37 (ушир с, 2H), 4,14 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,15-1,32 (м, 16H) hLPA1 IC₅₀=1207 нМ	

Пример 241.

(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



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



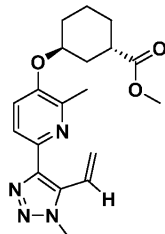
К перемешанному раствору метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (3,28 г, 9,10 ммоль) в CH₂Cl₂ (45,5 мл) добавляли NaHCO₃ (3,82 г, 45,5 ммоль) и перйодинан Десс-Мартина (4,63 г, 10,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Белое твердое вещество отфильтровывали через Celite® и промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали нас. водн. NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 120 г Redisep® SiO₂; изократическое элюирование 60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (3,10 г,

95%).

LCMS, $[M+H]^+ = 359,1$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,96 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,77-4,72 (м, 1H), 4,36 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 3H), 1,80-1,59 (м, 4H).

241B. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-винил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоксилат

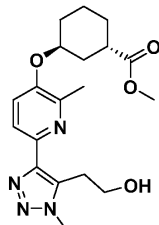


К охлажденной (0°C) суспензии метилтрифенилфосфония бромида (3,77 г, 10,55 ммоль) в THF (70,3 мл) добавляли K_{Ot}Bu (0,947 г, 8,44 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли раствор примера 241A (2,52 г, 7,03 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем оставляли нагреваться до к.т. После 1 ч при к.т. реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. раствора NH_4Cl , а затем разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 220 г Redisep® SiO_2 ; равномерный градиент 0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой смолы (2,2 г, 88%).

LCMS, $[M+H]^+ = 357,0$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=18,3, 12,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,93-5,88 (м, 1H), 5,70-5,66 (м, 1H), 4,71 (ушир. с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,84 (тт, $J=10,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,16 (ушир. д, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,87-1,71 (м, 1H), 1,71-1,54 (м, 3H).

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

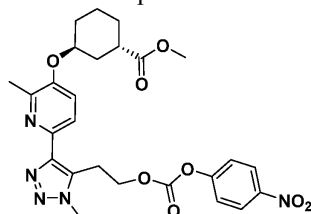


К охлажденному (0°C) раствору примера 241B (1,45 г, 4,07 ммоль) в THF (13,6 мл) по каплям добавляли 9-BBN (17,9 мл 0,5 М раствора в THF; 8,95 ммоль). Затем баню со льдом удаляли и нагревали реакционную смесь до 65°C . Спустя 4 ч при 65°C реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор натрия пербората тетрагидрата (2,50 г, 16,3 ммоль) в воде (10 мл). Затем реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 18 ч; а затем добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 120 г Redisep® SiO_2 ; равномерный градиент 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,37 г, 24%).

LCMS, $[M+H]^+ = 375,1$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,71-6,42 (м, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 5H), 3,70 (с, 3H), 3,26 (тд, $J=5,6, 1,4$ Гц, 2H), 2,83 (тт, $J=10,3, 3,9$ Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,14 (дт, $J=13,9, 4,3$ Гц, 1H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,82-1,56 (м, 4H).

241D. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору примера 241C (370 мг, 0,988 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (299 мг, 1,48 ммоль)

в THF (9,9 мл) добавляли пиридин (0,24 мл, 2,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 120 г Redisep® SiO₂; равномерный градиент 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (387 мг, 72,6%).

LCMS, [M+H]⁺=540,1.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=9,4 Гц, 2H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,75-4,69 (м, 3H), 4,14 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,66 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,17 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 2,04-1,89 (м, 3H), 1,87-1,72 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H).

Пример 241.

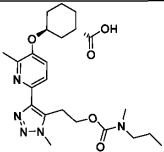
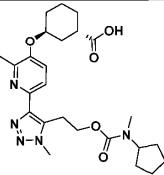
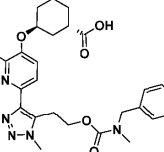
К раствору примера 241D (11 мг, 0,020 ммоль) и iPr₂NEt (7,1 мкл, 0,041 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 1-циклобутил-N-метилметанамин (2,0 мг, 0,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (0,5 мл), а затем водн. LiOH·H₂O (0,05 мл 2N раствора, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем подкисляли до pH ~4 добавлением 1N водн. HCl и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; равномерный градиент: 15-55% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 58,7%).

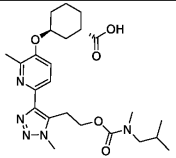
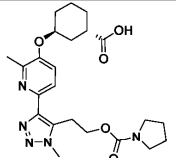
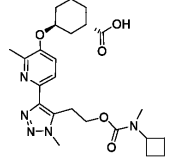
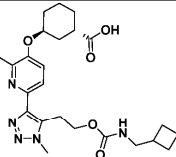
LCMS, [M+H]⁺=486,0.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир. с, 1H), 7,48 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,30 (ушир. с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,53 (ушир. с, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,71 (ушир. с, 3H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,02-1,37 (м, 14H).

hLPA1 IC₅₀=41 nM.

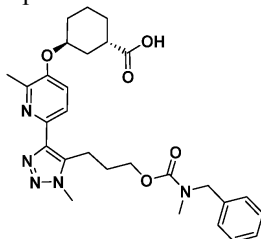
Следующие примеры получали в соответствии со схемой синтеза, описанной для примера 241.

Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
242	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-((метил(пропил)карбамоил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат	LC-MS, [M+H]⁺=460,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,78 (ушир. с, 1H), 4,30 (ушир. с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,11-2,85 (м, 2H), 2,76-2,61 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,69-1,20 (м, 6H), 0,86-0,57 (м, 3H) hLPA1 IC₅₀=319 nM	Пример 241
243	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклопентил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LC-MS, [M+H]⁺=486,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (ушир. д, J=8,7 Гц, 1H), 4,73 (ушир. с, 1H), 4,32 (ушир. т, J=6,1 Гц, 2H), 4,23-4,11 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,53 (ушир. т, J=6,0 Гц, 2H), 2,60-2,55 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,99-1,22 (м, 16H) hLPA1 IC₅₀=72 nM	Пример 241
244	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((бензил(метил)карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LC-MS, [M+H]⁺=508,0 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 3H), 7,15 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,04 (ушир. с, 1H), 4,74 (ушир. с, 1H), 4,43-4,30 (м, 3H), 4,17 (ушир. с, 1H), 4,05-3,92 (м, 3H), 3,56-3,49 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 3H), 1,98-1,48 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=54 nM	Пример 241

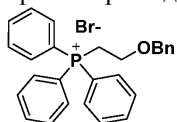
245	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((изобутил(метил)-карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LC-MS, [M+H]⁺=474,2 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,31 (ушир с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,93-2,55 (м, 7H), 2,43 (с, 3H), 2,04-1,48 (м, 8H), 0,71 (ушир д, J=10,8 Гц, 6H) hLPA1 IC₅₀=69 nM	Пример 241
246	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-((пирролидин-1-карбонил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат	LC-MS, [M+H]⁺=458,3 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир с, 1H), 7,45 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,31 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,51 (ушир т, J=6,0 Гц, 2H), 3,21-2,62 (м, 5H), 2,42 (ушир с, 3H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 3H), 1,72-1,50 (м, 8H) hLPA1 IC₅₀=210 nM	Пример 241
247	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат	LC-MS, [M+H]⁺=472,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,31 (ушир т, J=6,2 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,52 (ушир т, J=5,7 Гц, 2H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,08-1,38 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=41 nM	Пример 241
248	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклобутилметил)-карбамоил)окси)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты трифторацетат	LC-MS, [M+H]⁺=472,1 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49 (ушир с, 1H), 7,01 (ушир с, 1H), 4,75 (ушир с, 1H), 4,29 (ушир с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,54-3,24 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 2H), 2,71-2,63 (м, 2H), 2,35 (ушир с, 3H), 2,09-1,45 (м, 14H) hLPA1 IC₅₀=144 nM	Пример 241

Пример 249.

(1S,3S)-3-((6-(5-(3-((Бензил(метил)карбамоил)окси)пропил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



249A. (2-(Бензилокси)этил)трифенилфосфония бромид



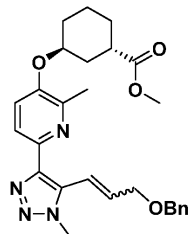
Бензил-2-бромэтиловый эфир (0,78 мл, 4,96 ммоль) добавляли к раствору Ph₃P (1 г, 3,81 ммоль) в толуоле (7,63 мл), реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 18 ч, а затем охлаждали до к.т.

Добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин при к.т.; выпавший в осадок продукт собирали путем фильтрования, промывали эфиром и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке продукта (1,46 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[M]^+ = 397,1$.

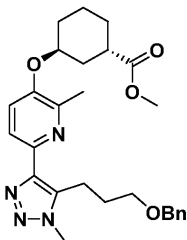
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,73 (м, 9H), 7,63 (тд, $J=7,8, 3,3$ Гц, 6H), 7,27-7,19 (м, 3H), 6,92 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,36 (дт, $J=11,7, 5,7$ Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,11-4,01 (м, 2H).

249B. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



В герметизированную пробирку помещали пример 249A (0,116 г, 0,243 ммоль), пример 241A (0,058 г, 0,162 ммоль), K_2CO_3 (0,067 г, 0,485 ммоль) и THF (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли EtOAc, промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 12 г Redisep® SiO_2 , элюирование 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (35 мг, 45%) в виде смеси цис/транс-изомеров.

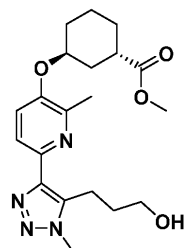
249C. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(бензилокси)пропил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору примера 249B (35 мг, 0,073 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере Ar добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на угле (10,31 мг, 0,015 ммоль) и аммония формиат (93 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 65°C в течение 18 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали MeOH, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм; подвижная фаза A: 10:90 MeCN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 MeCN:вода с 0,1% TFA; градиент: 20-100% B в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS, $[M+H]^+ = 479,3$.

249D. Метил-(1S,3S)-3-((6-(5-(3-гидроксипропил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



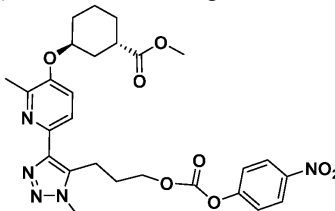
К раствору примера 249C (40 мг, 0,067 ммоль) в EtOH (2 мл) и AcOH (1 мл) добавляли 10% Pd/C (7,2 мг, 6,8 мкмоль) и барботировали реакционную смесь H_2 в течение нескольких минут; затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона H_2 в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали MeOH и концентрировали объединенный фильтрат и смывы в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм; подвижная фаза A: 10:90 MeCN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 MeCN:вода с 0,1% TFA; градиент: 20-100% B в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения 246D (23 мг, 68%) в виде бесцветного твердого

вещества.

LCMS, $[M+H]^+=389,2$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,10-7,98 (м, 2H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,62 (ушир. т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,18 (ушир. т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 5H), 1,85-1,65 (м, 4H).

249Е. Метил-(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору примера 249D (21 мг, 0,042 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (12,6 мг, 0,063 ммоль) в THF (1 мл) добавляли пиридин (10 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (колонка с 4 г Redisep® SiO_2 , элюирование 0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

LCMS, $[M+H]^+=554,2$.

Пример 249.

К раствору примера 249Е (10 мг, 0,018 ммоль) и DIEA (6,31 мкл, 0,036 ммоль) в THF (1 мл) добавляли N-метил-1-фенилметанамин (2,2 мг, 0,018 ммоль). Спустя 1 ч, добавляли воду (0,5 мл), а затем водн. LiOH (0,070 мл 2 М раствора, 0,139 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, после чего корректировали до pH~4 добавлением 1N водн. HCl, и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:вода с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания, а затем снова очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 12 мин; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

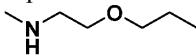
LCMS, $[M+H]^+=522,3$.

^1H -ЯМР (400 МГц, 60°C, CD_3OD) δ 7,65 (ушир. д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23-7,05 (м, 5H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,09 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,90 (ушир. с, 3H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,04-1,89 (м, 3H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,72-1,49 (м, 4H).

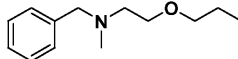
hLPA1 $\text{IC}_{50}=122$ нМ.

Синтез промежуточного продукта-амин для получения примера 250.

Промежуточный продукт 5. N-Метил-2-пропоксиэтан-1-амин



Промежуточный продукт 5А. N-Бензил-N-метил-2-пропоксиэтан-1-амин



К раствору 2-(бензил(метил)амино)этан-1-ола (1 мл, 6,15 ммоль) в безводном DMF (5 мл) при 0°C добавляли 60% NaH в минеральном масле (0,369 г, 9,23 ммоль). Спустя 1 ч добавляли 1-хлорпропан (0,813 мл, 9,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (24 г SiO_2 ; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 100% в течение 10 мин)) с получением свободного амина в виде масла. Это масло обрабатывали 2,0 М HCl в эфире с получением N-бензил-N-метил-2-пропоксиэтан-1-амин HCl salt (1,2 г, 4,92 ммоль, выход 80%) в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67-7,61 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 3H), 4,34-4,20 (м, 2H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,46 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,74 (д, $J=5,1$ Гц, 3H), 1,65-1,59 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 5.

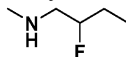
Смесь Промежуточного продукта 5А (1,2 г, 4,92 ммоль) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (0,346 г, 2,461 ммоль) в

EtOH (5 мл) перемешивали при 60°C под давлением 1 атм H₂ в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке промежуточного продукта в виде гидрохлорида (0,72 г, 4,69 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

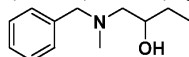
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,41 (ушир. с, 2H), 3,81 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,44 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,77 (ушир. т, J=5,0 Гц, 3H), 1,60 (секст, J=7,1 Гц, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Синтез промежуточного продукта-амин 6 для получения примеров 254 и 255.

Промежуточный продукт 6. 2-Фтор-N-метилбутан-1-амин



Промежуточный продукт 6A. 1-(Бензил(метил)амино)бутан-2-ол

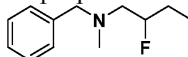


Раствор N-метил-1-фенилметанамина (6,09 мл, 46,4 ммоль) и 1,2-эпоксибутана (1,0 мл, 11,6 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 8 ч, а затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток подвергали хроматографии (80 г SiO₂; элюирование MeOH/DCM (равномерный градиент от 0 до 10% в течение 20 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 2,59 ммоль, выход 22,3%) в виде прозрачного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,24 (м, 5H), 3,72-3,41 (м, 4H), 2,42-2,32 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,50-1,36 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,6 Гц, 3H);

[M+H]⁺ = 194,3.

Промежуточный продукт 6B. N-Бензил-2-фтор-N-метилбутан-1-амин



К раствору промежуточного продукта 6A (0,51 г, 2,64 ммоль) в DCM (3 мл) при -78°C добавляли DAST (0,697 мл в THF, 5,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 ч при -78°C и в течение 18 ч при к.т. Летучие вещества концентрировали в условиях вакуума, и осторожно гасили остаток добавлением воды (2 мл). Содержащий продукт водный раствор очищали методом препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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), и концентрировали соответствующие фракции с получением масла. Остаток обрабатывали 2,0М HCl в эфире (3,61 мл, 7,22 ммоль) с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения (0,22 г, 1,127 ммоль, выход 42,7%) в виде прозрачного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,54 (с, 5H), 5,12-4,91 (м, 1H), 4,68-4,22 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 3,01-2,83 (м, 3H), 1,84-1,60 (м, 2H), 1,06 (кв, J=7,7 Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ -186,78 (s), -188,25 (s);

[M+H]⁺ = 196,3.

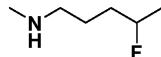
Промежуточный продукт 6.

Смесь Промежуточного продукта 6B (0,22 г, 0,95 ммоль) и 20% Pd(OH)₂-C (0,067 г, 0,475 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 60°C при давлении 1 атм H₂ в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (0,099 г, 9,41 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

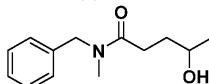
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,06-9,40 (м, 2H), 5,34-4,94 (м, 1H), 3,38-3,02 (м, 2H), 2,81 (ушир. с, 3H), 1,75 (ушир. д, J=1,5 Гц, 2H), 1,04 (ушир. т, J=6,2 Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ: -185,22 (ушир. с, F).

Промежуточный продукт 7. 4-Фтор-N-метилпентан-1-амин (для синтеза примера 256)



7A. N-Бензил-4-гидрокси-N-метилпентанамид

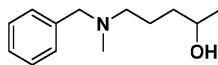


К смеси 5-метилдигидрофуран-2(3H)-она (1,426 мл, 14,98 ммоль) и толуола (20 мл) добавляли N-метил-1-фенилметанамин (5,78 мл, 44,9 ммоль), при 20-30°C по каплям добавляли раствор NaOMe (натрий (1,033 г, 44,9 ммоль) добавляли к MeOH (15 мл)), а затем перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (20 мл) и по каплям добавляли HOAc (3,43 мл, 60 ммоль). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (40 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 100% в течение 10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 6,78 ммоль, выход 45,2%) в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,13 (м, 5H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,85 (дддд, $J=14,0, 8,0, 6,2, 4,2$ Гц, 1H), 3,02 (дд, $J=7,4, 4,5$ Гц, 1H), 2,98-2,91 (м, 3H), 2,66-2,45 (м, 2H), 1,97-1,70 (м, 2H), 1,21 (дд, $J=17,6, 6,4$ Гц, 3H));

$[\text{M}+\text{H}]^+=222,2$.

7B. 5-(Бензил(метил)амино)пентан-2-ол

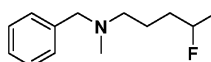


Промежуточный продукт 7A (1,5 г, 6,78 ммоль) добавляли к суспензии ЛАН (4,07 мл 2,0 М раствора в THF; 8,13 ммоль) в THF (50 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, а затем охлаждали до 0°C . Осторожно добавляли солевой раствор (~1 мл) до завершения формирования газа. Твердые вещества отфильтровывали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенный остаток подвергали хроматографии (12 г SiO_2 ; элюирование MeOH/DCM (равномерный градиент от 0 до 10% в течение 20 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 6,51 ммоль, выход 96%) в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,25 (м, 5H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,56 (кв, $J=12,7$ Гц, 2H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,82-1,67 (м, 3H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 3H);

$[\text{M}+\text{H}]^+=208,3$.

7C. N-Бензил-4-фтор-N-метилпентан-1-амин



К раствору промежуточного продукта 7B (0,81 г, 3,91 ммоль) в DCM (3 мл) при -78°C добавляли DAST (1,03 мл в THF, 7,81 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 ч при -78°C и в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и осторожно гасили добавлением воды (2 мл). Водный раствор очищали методом препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) и концентрировали соответствующие фракции с получением масла. Остаток обрабатывали 2,0 М HCl в эфире (3,61 мл, 7,22 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (0,12 г, 0,488 ммоль, выход 12,50%) в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,50-7,41 (м, 3H), 4,80-4,55 (м, 1H), 4,32-4,15 (м, 2H), 3,23-2,83 (м, 2H), 2,81-2,64 (м, 3H), 2,21-1,94 (м, 2H), 1,78-1,55 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 3H);

^{19}F -ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -173,65 (д, $J=38,9$ Гц, F);

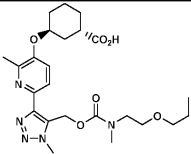
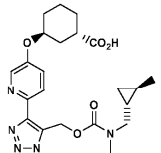
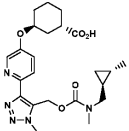
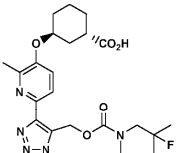
$[\text{M}+\text{H}]^+=210,2$.

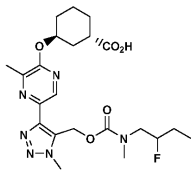
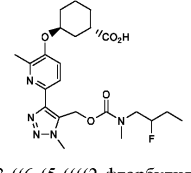
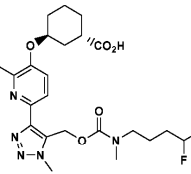
Промежуточный продукт 7.

Смесь Промежуточного продукта 7C (0,12 г, 0,488 ммоль) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (0,034 г, 0,24 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 60°C при давлении 1 атм H_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (0,05 г, 0,321 ммоль, выход 65,8%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (ушир. с, 2H), 4,83-4,62 (м, 1H), 3,01 (ушир. с, 2H), 2,70 (ушир. с, 3H), 2,13-1,94 (м, 2H), 1,81-1,65 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 3H);

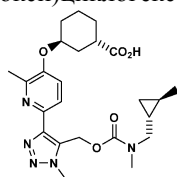
^{19}F -ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -173,53 (с, 1F).

Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
250	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(2-пропоксиэтил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=490,3, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (ушир с, 1H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,83 (ушир с, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 3H), 1,72-1,34 (м, 6H), 0,79 (ушир с, 3H), 6 протонов в зоне подавления сигнала воды hLPA1 IC₅₀=314 нМ	Пример 1
251	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,1, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,89-7,79 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,84 (ушир с, 1H), 4,23 (ушир с, 3H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,94 (ушир с, 4H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,98-1,75 (м, 5H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,03 (ушир с, 3H), 0,70-0,51 (м, 2H), 0,42-0,22 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=27 нМ	Пример 3
252	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил((1S,2S)-2-метилциклопропил)метил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=458,1, ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (ушир д, J=8,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,84 (ушир с, 1H), 4,23 (ушир с, 3H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,93 (ушир с, 4H), 2,19-2,00 (м, 2H), 1,98-1,61 (м, 6H), 1,02 (ушир с, 3H), 0,69-0,50 (м, 2H), 0,42-0,20 (м, 2H) hLPA1 IC₅₀=29 нМ	Пример 3
253	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фтор-2-метилпропил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=478,1, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,6 Гц, 1H), 5,67 (ушир с, 4H), 4,77 (ушир с, 2H), 4,10 (с, 4H), 2,86 (ушир с, 2H), 2,65 (ушир т, J=10,1 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,91-1,75 (м, 3H), 1,73-1,44 (м, 4H), 1,37-0,97 (м, 6H) 3 протона в зоне подавления сигнала воды hLPA1 IC₅₀=134 нМ	Пример 1

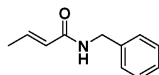
254	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-фторбутил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь диастереоизомеров	LCMS, [M+H]⁺=479,1, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 1H), 5,71-5,48 (м, 2H), 5,39 (ушир с, 1H), 4,73-4,21 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,57-3,19 (м, 2H), 2,90-2,74 (м, 3H), 2,64 (ушир т, J=11,1 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,19-2,04 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 3H), 1,70-1,24 (м, 6H), 0,97-0,60 (м, 3H), ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -73,42 (ушир с, TFA), -185,33 (ушир д, J=97,1 Гц, F) hLPA1 IC₅₀=132 нМ	
255	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторбутил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь диастереоизомеров	LCMS, [M+H]⁺=478,2, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (ушир с, 1H), 7,47 (ушир д, J=8,2 Гц, 1H), 5,76-5,51 (м, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,69-4,20 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,60-3,20 (м, 2H), 2,94-2,73 (м, 3H), 2,62 (ушир с, 1H), 2,40 (ушир с, 3H), 2,07-1,19 (м, 10H), 0,98-0,55 (м, 3H), ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -73,54 (с, TFA), -185,49 (с) hLPA1 IC₅₀=57 нМ	Пример 1
256	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторпентил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=492,3, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (ушир д, J=13,7 Гц, 2H), 4,85-4,29 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,25-3,03 (м, 2H), 2,83-2,68 (м, 3H), 2,62 (ушир т, J=10,2 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,99 (ушир д, J=13,7 Гц, 1H), 1,90-0,97 (м, 11H), 0,84 (ушир т, J=7,2 Гц, 3H), ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -73,75 (с, TFA), -170,59 (ушир д, J=65,9 Гц, F) hLPA1 IC₅₀=17 нМ	Пример 1

Пример 257.

(1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((метил(((1R,2R)-2-метилциклопропил)метил)-карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



257A. (E)-N-Бензилбут-2-енамид

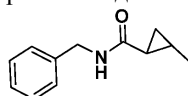


К раствору кротоновой кислоты (15,0 г, 174 ммоль), бензиламина (21,0 мл, 192 ммоль) и DIPEA (33,5 мл, 192 ммоль) в DCM (300 мл) порциями добавляли EDC (36,7 г, 192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем вливали в 10% водн. KHSO₄ (250 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой снова однократно промывали 10% водн. KHSO₄, а затем солевым раствором (150 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25 г, 143 ммоль, выход 82%).

[M+H]⁺=176,2;

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (м, 5H), 6,98-6,82 (м, 1H), 5,84 (ушир. дд, J=15,1, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,87 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 3H).

257B. N-Бензил-2-метилциклопропанкарбоксамид



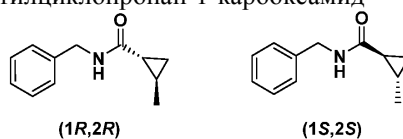
В колбу Эрленмейера с Et₂O (50 мл) и водн. 40% KOH (5 мл) при 0°C в течение 15 мин порциями добавляли N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин (504 мг, 3,42 ммоль) (при энергичном перемешивании). По завершении добавления перемешивание останавливали и разделяли водный слой. Эфирный слой сушили с гранулированным KOH и оставляли отстаиваться в течение 5 мин, затем сбрасывали в третью колбу с гранулированным KOH, а затем вливали в раствор примера 257A (300 мг, 1,712 ммоль) в THF (2 мл). Затем добавляли Pd(OAc)₂ (3,84 мг, 0,017 ммоль), реакцию смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и подвергали неочищенное масло хроматографии (12 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 20 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 1,61 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

[M+H]⁺=190,2;

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,26 (м, 5H), 5,82 (ушир. с, 1H), 4,44 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 2H), 1,46-1,32 (м, 1H), 1,22-1,15 (м, 1H), 1,12-1,03 (м, 4H), 0,57 (ддд, J=7,9, 6,2, 3,7 Гц, 1H).

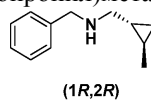
257C. (1R,2R)-N-Бензил-2-метилциклопропан-1-карбоксамид.

257D. (1S,2S)-N-Бензил-2-метилциклопропан-1-карбоксамид



Пример 257B (2,0 г, 10,6 ммоль) разделяли методом хиральной препаративной HPLC (аппарат: Berger MG II (CTR-L409-PSFCl), колонка: Chiralpak ID, 21×250 мм, 5 мкм, Подвижная фаза: 15% IPA/85% CO₂, характеристики потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, параметры введения: 0,25 мл ~200 мг/мл в IPA) с получением примера 257C (0,9 г, 4,76 ммоль, выход 45,0%, 99,0% э.и.) и примера 257D (0,9 г, 4,76 ммоль, выход 45,0%, 99,0% э.и.) в виде белых твердых веществ. Абсолютная стереохимия полученных двух изомеров была определена ранее и описана в литературе в Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1788.

257E. N-Бензил-1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)метанамин

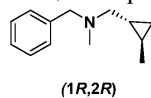


К раствору примера 257C (0,90 г, 4,76 ммоль) в THF (50 мл) по каплям добавляли BH₃ THF (23,8 мл 1 M раствора в THF, 23,8 ммоль). По завершению добавления (10 мин), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждали до к.т. и гасили последовательным добавлением по каплям MeOH (2 мл) и 1N водн. HCl (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч, а затем распределяли между водой и Et₂O (по 50 мл каждого). Водный слой нейтрализовали добавлением 7N водн. KOH и экстрагировали DCM (3×10 мл). Органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Маслянистый продукт разбавляли EtOAc и обрабатывали газообразным HCl. Полученные твердые вещества фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (гидрохлорид; 0,9 г, 4,25 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

[M+H]⁺=176,2;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,56-7,43 (м, 5H), 4,21 (с, 2H), 3,02-2,90 (м, 2H), 1,12 (д, J=5,5 Гц, 3H), 0,93-0,73 (м, 2H), 0,59 (дт, J=8,0, 5,0 Гц, 1H), 0,50 (дт, J=7,8, 5,3 Гц, 1H).

257F. N-Бензил-N-метил-1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)метанамин



Раствор примера 257E (0,90 г, 5,13 ммоль), 36% водн. раствора формальдегида (1,97 мл, 25,7 ммоль) и HOAc (3 мл, 52,4 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (2,177 г, 10,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем концентрировали в условиях вакуума, и распределяли остаток между DCM (20 мл) и 1N NaOH (50 мл). Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток обрабатывали 2,0M HCl в эфире (3 мл, 6,0 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (гидрохлорид; 0,97 г, 4,30 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

[M+H]⁺=176,2;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,55-7,51 (м, 5H), 4,49 (дд, J=13,0, 7,3 Гц, 1H), 4,24 (ушир. д, J=13,2 Гц, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 3,02 (дт, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 2,85 (д, J=5,9 Гц, 3H), 1,15 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,94-0,79 (м, 2H), 0,66-0,53 (м, 2H).

257G. N-Метил-1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)метанамин



(1R,2R)

Смесь гидрохлорида примера 257F (0,97 г, 4,30 ммоль) и 20% Pd(OH)₂-C (0,1 г, 0,712 ммоль) в EtOH (40 мл) перемешивали при 60°C при давлении 1 атм H₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (гидрохлорид, 0,54 г, 3,98 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,91 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,12 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,92-0,75 (м, 2H), 0,59 (дт, J=8,4, 4,9 Гц, 1H), 0,48 (дт, J=8,0, 5,1 Гц, 1H).

Пример 257.

К раствору примера 1F (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли гидрохлорид примера 257G (7,4 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (0,028 мл, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток 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 условиях вакуума и очищали методом препаративной HPLC (колонка Xbridge C18 5 мкм OBD 19×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 20 мл/мин; равномерный градиент от 15% 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 в заголовке соединения (трифторацетат; 26 мг, 0,044 ммоль, выход 81%) в виде желтоватого масла.

[M+H]⁺=472,1;

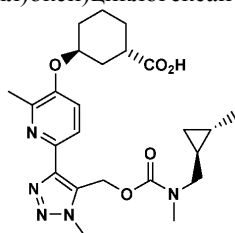
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (ушир. т, J=9,9 Гц, 1H), 5,67-5,53 (м, 2H), 4,80 (ушир. с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,28-2,91 (м, 5H), 2,86 (ушир. с, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,15-1,56 (м, 8H), 1,01 (ушир. дд, J=12,1, 5,1 Гц, 3H), 0,72-0,46 (м, 2H), 0,43-0,13 (м, 2H);

¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -75,88 (с, TFA).

hLPA1 IC₅₀=18 нМ.

Пример 258.

(1R,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(((метил(((1S,2S)-2-метилциклопропил)метил)карбамоил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



258A. N-Метил-1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)метанаминоксид

(1S,2S)

Последовательность синтеза, использованную для получения примера 257G (из примера 257C), использовали для получения примера 258A из примера 257D (гидрохлорид; 0,53 г, 3,91 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,91 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,75-2,70 (м, 3H), 1,12 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,95-0,76 (м, 2H), 0,59 (дт, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 0,48 (дт, J=8,2, 5,1 Гц, 1H).

Пример 258.

К раствору примера 1F (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли гидрохлорид примера 258A (7,35 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (0,028 мл, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток перемешивали с 1,0 М водн. NaOH (0,542 мл, 0,542 ммоль) в THF (1 мл)/MeOH (0,2 мл) при к.т. в течение 18 ч, а затем очищали методом препаративной HPLC (колонка Xbridge C18 5 мкм OBD 19×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 20 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения (трифторацетат, 27 мг, 0,046 ммоль, выход 84%) в виде желтоватого масла.

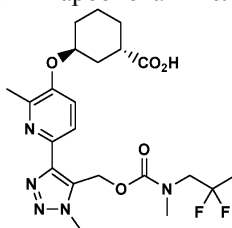
[M+H]⁺=472,1;

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (ушир. т, J=9,6 Гц, 1H), 5,72-5,51 (м, 2H), 4,79 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,29-2,80 (м, 6H), 2,65 (с, 3H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,97-1,56 (м, 6H), 1,01 (ушир. дд, J=13,4, 5,1 Гц, 3H), 0,69-0,16 (м, 4H).

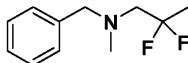
hLPA1 IC₅₀=19 нМ.

Пример 259.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2,2-Дифторпропил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



259A. N-Бензил-2,2-дифтор-N-метилпропан-1-амин



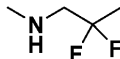
К раствору 1-(бензил(метил)амино)пропан-2-она (1,28 г, 7,22 ммоль) и DAST (2,86 мл, 21,66 ммоль) в DCM (12 мл) при к.т. порциями добавляли CsF (0,329 г, 2,166 ммоль), а затем несколько капель TFA. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т., а затем гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный маслянистый продукт подвергали хроматографии (12 г SiO₂; элюирование EtOAc в гексане (равномерный градиент от 0 до 50% в течение 10 мин)), а затем дополнительно очищали методом препаративной HPLC с получением прозрачного масла. Это вещество обрабатывали 2,0 М HCl в эфире (3,61 мл, 7,22 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (гидрохлорид, 334 мг, 1,417 ммоль, выход 19,6%) в виде белого твердого вещества.

[M+H]⁺=482,3;

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (дт, J=3,8, 2,8 Гц, 2H), 7,55-7,38 (м, 3H), 4,56-4,18 (м, 2H), 3,65-3,15 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,80 (т, J=19,3 Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -87,77 - -91,55 (м, F).

259B. 2,2-Дифтор-N-метилпропан-1-амин



Смесь примера 259A (гидрохлорид; 0,33 г, 1,40 ммоль) и 20% Pd(OH)₂-C (0,10 г, 0,712 ммоль) в EtOH (40 мл) перемешивали при 60°C при давлении 1 атм H₂ в течение 2 ч. Путем фильтрования и концентрирования в условиях вакуума получали 2,2-дифтор-N-метилпропан-1-амин (гидрохлорид, 200 мг, 1,37 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 3,63 (т, J=14,9 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,79 (т, J=19,1 Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CD₃OD) δ -98,01 (s).

Пример 259.

К раствору примера 1F (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли пример 259B (гидрохлорид; 15,78 мг, 0,108 ммоль) и DIPEA (0,047 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток перемешивали с 1,0 М водн. NaOH (0,271 мл, 0,271 ммоль) в THF (1 мл)/MeOH (0,2 мл) при к.т. в течение 18 ч, а затем очищали методом препаративной LCMS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H₂O с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H₂O с 10 mM NH₄OAc; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (трифторацетат; 9,3 мг, 0,015 ммоль, выход 27,4%) в виде желтоватого масла.

[M+H]⁺=482,3;

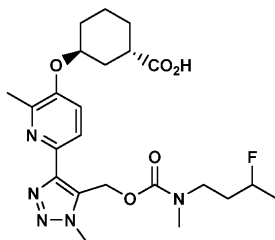
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 5,70 (ушир. д, J=18,3 Гц, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,11 (ушир. с, 3H), 3,76-3,52 (м, 1H), 2,95-2,78 (м, 3H), 2,64 (ушир. т, J=10,4 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,03 (ушир. д, J=13,7 Гц, 1H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,69-1,34 (м, 8H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -73,67 (с, TFA), -93,07 (ушир. д, J=64,2 Hz).

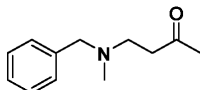
hLPA1 IC₅₀=134 нМ.

Пример 260.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-Фторбутил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



260A. 4-(Бензил(метил)амино)бутан-2-он

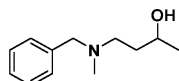


Смесь N-метил-1-фенилметанамина (2,57 мл, 20 ммоль), параформальдегида (0,901 г, 30,0 ммоль) и конц. HCl (1,67 мл, 20,0 ммоль) в iPrOH (2 мл) и ацетоне (50 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли водой, подщелачивали до pH 14 добавлением 1N водн. раствора NaOH (33,4 мл, 33,4 ммоль) и экстрагировали эфиром. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 20,9 ммоль, выход 94%), которое использовали непосредственно в последующей реакции.

$$[M+H]^+ = 192,2;$$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,22 (м, 5H), 3,49 (с, 2H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,66-2,58 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

260B. 4-(Бензил(метил)амино)бутан-2-ол

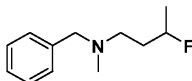


К раствору примера 260A (4,0 г, 20,9 ммоль) в MeOH (90 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли NaBH₄ (2,37 г, 62,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем при 0°C добавляли воду, и концентрировали смесь в условиях вакуума. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂; изократическое элюирование 10% EtOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 18,11 ммоль, выход 87%) в виде светло-желтоватого масла.

$$[M+H]^+ = 194,2;$$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (м, 5H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,72-3,31 (м, 2H), 2,76 (тд, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 2,59-2,48 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 3H).

260C. N-Бензил-3-фтор-N-метилбутан-1-амин



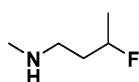
К раствору примера 260B (1,0 г, 5,17 ммоль) в DCM (5 мл) при -78°C добавляли DAST (1,367 мл, 10,35 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 ч при -78°C и 18 ч при к.т., после чего смесь гасили добавлением нас. водн. раствора NaHCO₃ (50 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл), объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло очищали методом препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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), и концентрировали соответствующие фракции в условиях вакуума с получением масла. Полученный продукт обрабатывали 2,0М HCl в эфире (3,61 мл, 7,22 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (соль; 0,15 г, 0,647 ммоль, выход 12,5%) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 196,2;$$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69-7,54 (м, 2H), 7,50-7,34 (м, 3H), 4,97-4,57 (м, 1H), 4,39-3,96 (м, 2H), 3,38-3,21 (м, 1H), 3,08-2,88 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 3H), 2,57-1,96 (м, 2H), 1,54-1,29 (м, 3H);

¹⁹F-ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -176,04 (s), -176,11 (s).

260D.



Смесь примера 260C (гидрохлорид, 0,15 г, 0,647 ммоль) и 20% Pd(OH)₂-C (0,045 г, 0,324 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 60°C при давлении 1 атм H₂ в течение 2 ч. Путем фильтрования и концентрирования в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение (соль, 0,075 г, 0,530 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,01-4,71 (м, 1H), 3,13 (ушир с, 2H), 2,72 (ушир с, 3H), 2,33-2,06 (м, 2H), 1,53-1,25 (м, 3H);

^{19}F -ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -175,47 (с, 1F).

Пример 260.

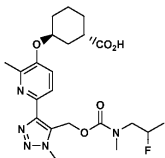
К раствору примера 1F (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли пример 260D (гидрохлорид, 15,4 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,047 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток перемешивали с 1,0 М водн. NaOH (0,271 мл, 0,271 ммоль) в THF (1 мл)/MeOH (0,2 мл) при к.т. в течение 18 ч, а затем очищали методом препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 тмм, обнаружение при 220 нм, скорость потока: 40 мл/мин, равномерный 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 H_2O MeCN TFA и В = 90 10 0,1 MeCN H_2O TFA) с получением указанного в заголовке соединения (трифторацетат, 24 мг, 0,040 ммоль, выход 73,4%) в виде желтоватого масла.

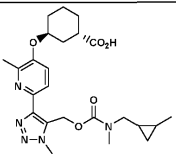
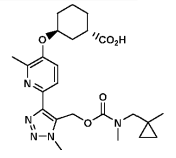
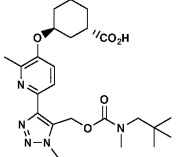
$[\text{M}+\text{H}]^+=478,1$;

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (ушир д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,00 (ушир д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,57-5,42 (м, 2H), 4,90 (ушир с, 1H), 4,78-4,51 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,55-3,41 (м, 2H), 3,04-2,93 (м, 3H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 4H), 2,23-2,06 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,95-1,77 (м, 6H), 1,69 (ушир с, 1H), 1,42-1,31 (м, 3H);

^{19}F -ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -76,03 (ушир с, TFA), -176,02 (дд, $J=135,2, 9,3$ Гц, F).

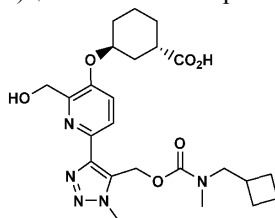
hLPA1 $\text{IC}_{50}=50$ нМ.

Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
261	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-фторпропил)(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=464,0$, ^1H-ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,18-8,05 (м, 1H), 7,82-7,68 (м, 1H), 5,73-5,46 (м, 2H), 4,96-4,69 (м, 2H), 4,22 (ушир д, $J=12,9$ Гц, 3H), 3,03 (ушир д, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,78-2,63 (м, 3H), 2,21-1,53 (м, 9H), 1,41-1,22 (м, 4H), ^{19}F-ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -75,91 (ушир с, TFA), -175,36 - -181,71 (м, 1F) hLPA1 $\text{IC}_{50}=145$ нМ	Пример 1

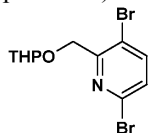
262	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(2-метилциклопропил)метил)карбамоил)окси)-метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, смесь диастереоизомеров	LCMS, [M+H]⁺= 472,2, ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (ушир д, J=9,0 Гц, 1H), 5,57-5,40 (м, 2H), 4,87 (ушир с, 1H), 4,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 3,27-3,06 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 3H), 2,86 (ушир д, J=3,5 Гц, 1H), 2,76 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,20-1,56 (м, 8H), 1,09-1,01 (м, 3H), 0,73-0,23 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=29 nM	
263	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(1-метилциклопропил)метил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,3, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (ушир д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=8,9 Гц, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 4,77 (ушир с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,18-2,95 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,63 (ушир д, J=10,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,05-1,40 (м, 8H), 0,97-0,66 (м, 3H), 0,43-0,07 (м, 4H) hLPA1 IC₅₀=76 nM	
264	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(неопентил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=474,4, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (ушир с, 1H), 7,48 (ушир с, 1H), 5,63 (ушир д, J=17,1 Гц, 2H), 4,79 (ушир с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,57 (ушир д, J=12,1, 6,0 Гц, 2H), 3,26 (д, J=10,4, 5,8 Гц, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,06 (ушир с, 1H), 2,93 (ушир с, 1H), 2,90-2,76 (м, 3H), 2,63 (ушир с, 1H), 2,09-1,43 (м, 8H), 0,92-0,64 (м, 9H) hLPA1 IC₅₀=76 nM	

Пример 265.

(1S,3S)-3-((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



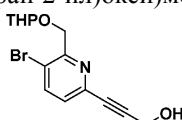
265А. 3,6-Дибром-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин



Раствор этил-3,6-дибромпиридината (3,0 г, 9,71 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при 0°C, а затем в течение 5-10 мин порциями добавляли LiBH₄ (7,28 мл 2 М раствора в THF, 14,57 ммоль). В результате наблюдали энергичное выделение газа. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем гасили медленным добавлением 1N водн. HCl, корректируя до pH ~7. Смесь распределяли между EtOAc и водой (по 50 мл каждого) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (24 г SiO₂) с получением 3,6-дибромпиридин-2-ил)метанола (1,89 г, 7,08 ммоль, выход 72,9%). К раствору (3,6-дибромпиридин-2-ил)метанола (2,46 г, 9,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (2,52 мл, 27,6 ммоль) и пиридиния пара-толуолсульфонат (0,116 г, 0,461 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем гасили добавлением воды и экстрагировали DCM, промывали водой, соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (24 г SiO₂, равномерный градиент 0-100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 9,40 ммоль, выход 100%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,25 Гц, 1H), 4,94 (д, J=11,83 Гц, 1H),

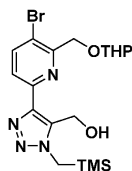
4,88 (т, J=3,30 Гц, 1H), 4,69 (д, J=11,83 Гц, 1H), 3,94-4,09 (м, 1H), 3,49-3,70 (м, 1H), 1,49-2,00 (м, 8H).
265B. 3-(5-Бром-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ол



К раствору примера 265A (3,4 г, 9,69 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (0,677 мл, 11,62 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли Et₃N (6,00 мл). Раствор дегазировали N₂ в течение 5 мин, после чего добавляли Pd(Ph₃)₂Cl₂ (0,340 г, 0,484 ммоль) и CuI (0,092 г, 0,484 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ в течение 5 мин, а затем перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 16 ч. В этот момент времени методом LCMS обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали EtOAc (4×30 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и подвергали остаток хроматографии (80 г SiO₂; элюирование равномерным градиентом от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 80 мин при 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 8,89 ммоль, выход 92%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,25 Гц, 1H), 4,98 (д, J=11,55 Гц, 1H), 4,88 (т, J=3,30 Гц, 1H), 4,69 (д, J=11,55 Гц, 1H), 4,53 (д, J=6,05 Гц, 2H), 3,99 (дт, J=2,75, 10,45 Гц, 1H), 3,53-3,65 (м, 1H), 1,47-1,95 (м, 6H).

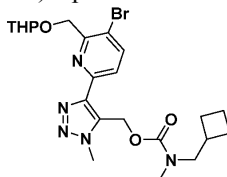
265C. (4-(5-бром-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1-((триметилсилил)-метил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол



К раствору примера 265B (2,9 г, 8,89 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли CuI (0,068 г, 0,356 ммоль) и хлор(пентаметилциклопентадиенил)-бис-(трифенилфосфин)рутений(II) (0,283 г, 0,356 ммоль). Полученную суспензию дегазировали N₂ в течение 3 мин, после чего добавляли триметилсилилметилазид (1,404 г, 9,78 ммоль). Смесь дополнительно дегазировали N₂ в течение 5 мин, затем нагревали на масляной бане при 50°C в атмосфере N₂ в течение 20 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь фильтровали через Celite®; фильтрат концентрировали в условиях вакуума и подвергали хроматографии (120 г SiO₂; элюирование равномерным градиентом от 0 до 60% EtOAc в гексане в течение 65 мин при 120 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г, 5,05 ммоль, выход 56,8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,41 (т, J=7,57 Гц, 1H), 5,05 (д, J=14,30 Гц, 1H), 4,86 (т, J=3,30 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=1,38, 7,43 Гц, 2H), 4,76 (д, J=14,03 Гц, 1H), 3,86-3,97 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,53-3,64 (м, 1H), 1,51-2,02 (м, 8H), 0,18-0,27 (м, 9H).

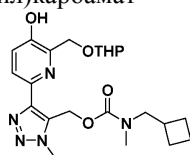
265D. (4-(5-Бром-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат



К раствору примера 265C (2,3 г, 5,05 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли TBAF (5,56 мл 1 М раствора в THF, 5,56 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи, затем гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ (50 мл) и перемешивали в течение 20 мин при к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл); объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (40 г SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 30 мин при 20 мл/мин) с получением (4-(5-бром-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанола (1,69 г, 4,41 ммоль, выход 87%). К раствору этого вещества (0,41 г, 1,07 ммоль) и пиридина (0,433 мл, 5,35 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (0,431 г, 2,140 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем добавляли (циклобутилметил)метиламин (0,318 г, 3,21 ммоль), а затем Et₃N (1,49 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем распределяли между DCM и нас. водн. NaHCO₃. Органический слой промывали соевым раствором и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (40 г SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 30 мин при 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 0,921 ммоль, выход 86%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,83 (ушир. д, J=16,0 Гц, 2H), 5,01 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,93 (т, J=3,2 Гц, 1H), 4,77 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,10-4,24 (м, 3H), 3,90-4,07 (м, 1H), 3,53-3,70 (м, 1H), 3,10-3,42 (м, 2H), 2,70-2,98 (м, 3H), 1,46-2,05 (м, 13H).

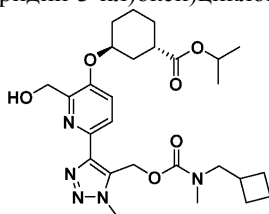
265E. (4-(5-Гидрокси-6-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил-(циклобутилметил)(метил)карбамат



К дегазированному раствору примера 265D (510 мг, 1,00 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо-ролана) (509 мг, 2,01 ммоль) и KOAc (295 мг, 3,01 ммоль) в THF (4013 мкл) добавляли PdCl₂(dppf) (36,7 мг, 0,050 ммоль). Флакон продували N₂, герметизировали и перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали; фильтрат концентрировали в условиях вакуума, повторно растворяли в THF (5 мл) и использовали этот неочищенный пинаколборонат на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного пинаколбороната в THF (5 мл) добавляли водн. NaOH (2,01 мл 1 М раствора, 2,01 ммоль), а затем водн. H₂O₂ (0,830 мл, 10,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, после чего добавляли нас. водн. Na₂S₂O₃ (1 мл); смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (24 г SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 20 мин при 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (379 мг, 0,851 ммоль, выход 85%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (ушир. с, 1H), 8,07 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,53 Гц, 1H), 5,73 (ушир. д, J=9,08 Гц, 2H), 5,14 (д, J=12,93 Гц, 1H), 4,92 (д, J=12,65 Гц, 1H), 4,77-4,86 (м, 1H), 4,15 (ушир. д, J=5,23 Гц, 3H), 3,96-4,06 (м, 1H), 3,60-3,73 (м, 1H), 3,34 (ушир. д, J=7,43 Гц, 1H), 3,18 (ушир. д, J=6,88 Гц, 1H), 2,74-2,99 (м, 3H), 1,60-1,98 (м, 13H).

265E. Изопропил-(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору примера 265D (275 мг, 0,617 ммоль) и примера 1F (610 мг, 1,54 ммоль) в t-AmOH (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (603 мг, 1,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 24 ч. Затем к реакционной смеси дополнительно добавляли пример 1F (244 мг, 0,617 ммоль) и Cs₂CO₃ (241 мг, 0,741 ммоль), дополнительно нагревали при 65°C в течение 24 ч, а затем охлаждали до к.т. Добавляли воду (5 мл), смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (24 г SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 18 мин при 15 мл/мин) с получением (1S,3S)-изопропил-3-(((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилата (290 мг, 0,402 ммоль, выход 65,1%).

Смесь этого THP эфира (330 мг, 0,468 ммоль) и PPTS (23,5 мг, 0,094 ммоль) в MeOH (4 мл) нагревали при 60°C в течение ночи, а затем охлаждали до к.т. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, и распределяли остаток между DCM и нас. водн. NaHCO₃. Органический экстракт сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (24 г SiO₂; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 20 мин при 20 мл/мин, а затем при 100% EtOAc в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (274 мг, 0,491 ммоль, выход 100%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (ушир. дд, J=3,71, 8,12 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,53 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,99-5,14 (м, 1H), 4,78-4,90 (м, 1H), 4,75 (ушир. с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,20-3,34 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 3H), 2,67-2,79 (м, 1H), 2,33-2,63 (м, 1H), 1,46-2,15 (м, 16H), 1,07-1,32 (м, 6H).

Пример 265.

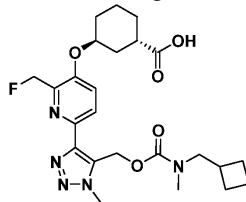
К раствору соединения 265E (17 мг, 0,032 ммоль) в THF (0,5 мл) при к.т. добавляли 4 капли MeOH, после чего добавляли LiOH·H₂O (0,080 мл, 0,321 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем очищали методом препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX®, Axia 5 мкм C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения (15 мг, 0,024 ммоль, выход 75%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (ушир. д, J=8,25 Гц, 1H), 7,65 (ушир. д, J=8,53 Гц, 1H), 5,51-5,66 (м, 2H), 4,90-5,12 (м, 2H), 4,84 (ушир. с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,29 (ушир. дд, J=7,15, 16,78 Гц, 2H), 2,88 (ушир. с, 4H), 2,38-2,68 (м, 1H), 1,49-2,22 (м, 15H).

LCMS, [M+H]⁺=488,3. hLPA1 IC₅₀=68 нМ.

Пример 266.

(1S,3S)-3-((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(фторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору примера 265E (50 мг, 0,094 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0,061 мл, 0,283 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем медленно гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃, а затем DCM. Органический слой сушили с использованием струи N₂ и использовали неочищенный (1S,3S)-изопропил-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(фторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат) на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного изопропилового эфира (50 мг, 0,094 ммоль) в THF (0,5 мл) при к.т. добавляли 4 капли MeOH, а затем водн. LiOH (0,235 мл, 0,941 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX®, Axia 5 мкм C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения (25 мг, 0,039 ммоль, выход 41,8%).

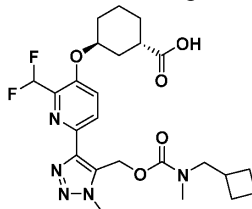
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (ушир. д, J=8,53 Гц, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 5,49-5,77 (м, 4H), 4,84 (ушир. с, 1H), 4,22 (ушир. д, J=4,40 Гц, 3H), 3,16-3,44 (м, 2H), 2,80-2,98 (м, 4H), 1,26-2,68 (м, 16H).

LCMS, [M+H]⁺=490,3.

hLPA1 IC₅₀=27 нМ.

Пример 267.

(1S,3S)-3-((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



К смеси примера 265E (80 мг, 0,151 ммоль) и 75 мг Celite® в DCM (1,5 мл) добавляли пиридиния дихромат (73,9 мг, 0,196 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин, после чего дополнительно добавляли пиридиния дихромат (73,9 мг; 0,196 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Добавляли EtOAc и фильтровали смесь через Celite®. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и подвергали неочищенный продукт хроматографии (4 г SiO₂, равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 12 мин при 8 мл/мин) с получением (1S,3S)-изопропил-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-формилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилата (15 мг, 0,028 ммоль, выход 18%). К находящемуся при к.т. раствору указанного выше альдегида (15 мг, 0,028 ммоль) в DCM (0,3 мл) одной порцией добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0,032 мл, 0,148 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч; летучие вещества удаляли под струей N₂ и использовали полученный дифторметилсодержащий продукт, (1S,3S)-изопропил-3-((6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат, непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору полученного изопропилового эфира (13 мг, 0,024 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли водн. LiOH (0,118 мл, 0,473 ммоль) и 4 капли MeOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток, фильтровали, и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC (колонка PHENOMENEX®, Axia 5 мкм C18 30×100 мм; обнаружение при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; равномерный 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 в заголовке соединения (2 мг, 3,19 мкмоль, выход 13,5%).

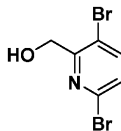
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,37-7,65 (м, 1H), 6,62-7,05 (м, 1H), 5,71 (ушир. с, 2H), 4,80 (ушир. д, J=2,64 Гц, 1H), 4,17 (ушир. д, J=7,92 Гц, 3H), 3,09-3,45 (м, 2H), 2,72-3,02 (м, 4H), 1,36-2,65 (м, 15H).

LCMS, [M+H]⁺=508,2.

hLPA IC₅₀=30 нМ.

В качестве альтернативы указанное в заголовке соединение может быть также синтезировано следующим образом.

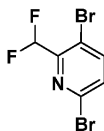
267A. (3,6-Дибромпиридин-2-ил)метанол



К охлажденному до 0°C раствору этил-3,6-дибромпиридината (5,0 г, 16,2 ммоль) в THF (30 мл) в течение 10 мин порциями добавляли LiBH₄ в THF (12,14 мл 2 М раствора, 24,28 ммоль). В результате наблюдали энергичное выделение газа. Спустя 1 ч при к.т. реакцию смесь гасили медленным добавлением нас. водн., перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc. Водную фазу корректировали до pH 7-8 добавлением 1N водн. HCl, а затем экстрагировали снова EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали хроматографии (40 г SiO₂; EtOAc/гексан; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 30 мин при 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 11,24 ммоль, выход 69,4%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, J=7,98 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,98 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,95 Гц, 2H), 3,78 (т, J=5,09 Гц, 1H).

267B. 3,6-Дибром-2-(дифторметил)пиридин



К раствору (COCl)₂ (2,277 мл, 26,0 ммоль) в DCM (25 мл) при -78°C по каплям добавляли безводный DMSO (4,04 мл, 56,9 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 15 мин, по каплям добавляли раствор примера 267A (2,17 г, 8,13 ммоль) в DCM (25 мл). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C, по каплям добавляли TEA (10,2 мл, 73,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 1 ч (реакционная смесь становилась мутной); дополнительно добавляли DCM (50 мл) и перемешивали смесь в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора (20 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное масло подвергали хроматографии (80 г SiO₂; элюирование EtOAc/гексан (равномерный градиент от 0 до 60% в течение 20 мин) с получением 3,6-дибромпиридинальдегида (1,92 г, 7,25 ммоль, выход 89%) в виде светло-желтоватого масла. К раствору 3,6-дибромпиридинальдегида (1,5 г, 5,66 ммоль) в DCM (6 мл) при к.т. одной порцией добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминотрифторид (1,46 мл, 6,79 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем осторожно гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃, корректировали до pH 7-8 и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (EtOAc/гексан; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 20 мин при 15 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,48 г, 5,16 ммоль, выход 91%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,65-7,00 (м, 1H).

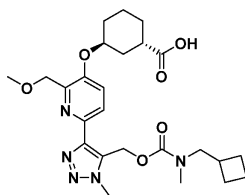
Пример 267B может быть затем использован в качестве исходного вещества для синтеза примера 267. Последовательность синтеза аналогична использованной для синтеза примера 1 (т.е. региоселективное сочетание по Соногашира менее экранированного бромида примера 267B с пропаргиловым спиртом, с последующим Ru-опосредованным [3+2] циклоприсоединением с триметилсилилазидом с получением 1,2,3-триазола, и т.д.).

Пример 267: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,37-7,65 (м, 1H), 6,62-7,05 (м, 1H), 5,71 (ушир. с, 2H), 4,80 (ушир. д, J=2,64 Гц, 1H), 4,17 (ушир. д, J=7,92 Гц, 3H), 3,09-3,45 (м, 2H), 2,72-3,02 (м, 4H), 1,36-2,65 (м, 15H).

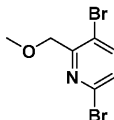
LCMS, [M+H]⁺=508,2; hLPA1 IC₅₀=30 нМ.

Пример 268.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



268A. 3,6-Дибром-2-(метоксиметил)пиридин



К суспензии NaH (0,30 г, 7,51 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0-5°C в атмосфере N₂ при перемешивании медленно добавляли раствор (3,6-дибромпиридин-2-ил)метанола (1,67 г, 6,26 ммоль) в безводном THF (29 мл). После завершения выделения газа, по каплям медленно добавляли MeI (0,587 мл, 9,38 ммоль) и нагревали реакционную смесь до к.т. в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли солевой раствор (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали хроматографии (24 г SiO₂; EtOAc/гексан; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 30 мин при 10 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, 6,05 ммоль, выход 97%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,25 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

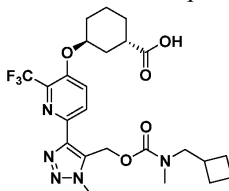
Пример 268В затем использовали для синтеза примера 268. Последовательность синтеза аналогична использованной для синтеза примера 1 (т.е. региоселективное сочетание по Соногашира менее экранированного бромиды примера 268В с пропаргильным спиртом, с последующим Ru-опосредованным [3+2] циклоприсоединением с триметилсилилазидом с получением 1,2,3-триазола и т.д.).

Пример 268: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (ушир. д, J=8,24 Гц, 1H), 7,60 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 5,63 (ушир. д, J=12,82 Гц, 2H), 4,81 (ушир. с, 1H), 4,53 (ушир. с, 2H), 4,10 (ушир. с, 3H), 3,03-3,27 (м, 2H), 2,68-2,82 (м, 3H), 2,59 (ушир. д, J=10,38 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,32-2,36 (м, 16H);

LCMS, [M+H]⁺=502,3; hLPA1 IC₅₀=103 нМ.

Пример 269.

(1S,3S)-3-(((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 269 синтезировали с использованием коммерчески доступного 3,6-дибром-2-(трифторметил)пиридина, используя ту же последовательность синтеза, что и представленная для получения примера 1.

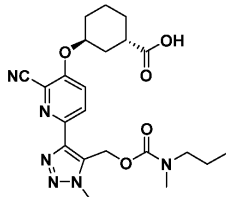
Пример 269: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (ушир. д, J=8,80 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,08 Гц, 1H), 5,71 (ушир. с, 1H), 4,86 (ушир. с, 1H), 4,21 (ушир. д, J=13,76 Гц, 3H), 3,12-3,40 (м, 2H), 2,89-2,99 (м, 1H), 2,74-2,89 (м, 3H), 2,35-2,66 (м, 1H), 2,17-2,37 (м, 1H), 1,42-2,29 (м, 14H).

LCMS, [M+H]⁺=526,2;

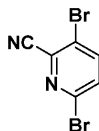
hLPA1 IC₅₀=10 нМ.

Пример 270.

(1S,3S)-3-((2-Циано-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



270A. 3,6-Дибромпиколинитрил



К суспензии 3,6-дибромпиколиновой кислоты (0,5 г, 1,780 ммоль), NH_4Cl (0,381 г, 7,12 ммоль) и Et_3N (1,985 мл, 14,24 ммоль) в THF (7,12 мл) при 0°C по каплям добавляли 1-пропанфосфоновый ангидрид (4,24 мл, 7,12 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к.т., затем нагревали до 80°C в течение 48 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь распределяли между водой и EtOAc (по 10 мл каждого) и экстрагировали EA (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (40 г SiO_2 ; EtOAc/гексан; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в течение 30 мин при 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г, 1,22 ммоль, выход 68,6%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,53$ Гц, 1H).

Пример 270 синтезировали с использованием примера 270A, используя ту же последовательность синтеза, что и использованная для получения примера 1 (за исключением того, что для получения карбамата примера 270 использовали N-метил, N-пропиламин, а не N-метил, N-циклобутилметиламин, который использовали в примере 1).

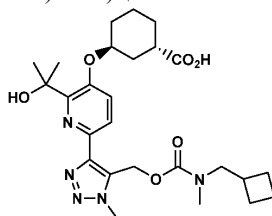
Пример 270: ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, $J=9,16$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=9,16$ Гц, 1H), 5,54 (ушир. д, $J=19,53$ Гц, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,00-3,25 (м, 2H), 2,77 (ушир. д, $J=9,16$ Гц, 3H), 2,63 (ушир. т, $J=10,22$ Гц, 1H), 1,15-2,21 (м, 10H), 0,58-0,96 (м, 3H).

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=457,1$.

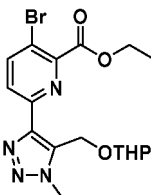
hLPA1 $\text{IC}_{50}=11$ нМ.

Пример 271.

(1S,3S)-3-((6-(5-(((Циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



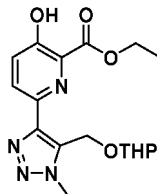
271A. Этил-3-бром-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиколинат



Это соединение синтезировали из коммерчески доступного этил-3,6-дибромпиколината, используя ту же последовательность синтеза, что и представленная для получения примера 265.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 5,26-5,40 (м, 2H), 4,76 (т, $J=3,44$ Гц, 1H), 4,50 (кв, $J=7,15$ Гц, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,83 (ддд, $J=3,03, 8,05, 11,21$ Гц, 1H), 3,46-3,62 (м, 1H), 1,51-1,88 (м, 6H), 1,48 (т, $J=7,15$ Гц, 3H).

271B. Этил-3-гидрокси-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиколинат

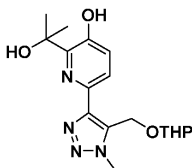


К дегазированному раствору примера 271A (433 мг, 1,02 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобонола) (517 мг, 2,036 ммоль) и KOAc (300 мг, 3,05 ммоль) в THF (4,07 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (37,2 мг, 0,051 ммоль). Флакон продували N_2 , герметизировали и перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем охлаждали до к.т. Смесь фильтровали и использовали фильтрат (неочищенный пинаколборонат) непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору указанного выше неочищенного продукта-бороната (397 мг, 1,018 ммоль) в EtOAc (7 мл) и THF (2 мл) добавляли H_2O_2 (0,946 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем экстрагировали EtOAc. К водной фазе добавляли нас. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 мл) и 2 капли 1N водн. NaOH; смесь перемешивали в течение 5 мин и снова экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии (40 г SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 30 мин при 20 мл/мин) с получением ука-

занного в заголовке соединения (328 мг, выход 88%).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 5,22-5,57 (м, 2H), 4,81 (т, $J=3,58$ Гц, 1H), 4,52 (д.кв, $J=2,06$, 7,11 Гц, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,93 (ушир. с, 1H), 3,84 (ддд, $J=2,61$, 8,32, 11,07 Гц, 1H), 3,43-3,60 (м, 1H), 1,48-2,06 (м, 9H).

271С. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол



К раствору примера 271В (0,3г, 0,828 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C по каплям добавляли CH_3MgBr (1,95 мл 3,5 М раствора в THF, 6,62 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем осторожно добавляли нас. водн. NH_4Cl для реакционной смеси, которую экстрагировали EtOAc. Водный слой осторожно корректировали до pH 6 добавлением 1N водн. HCl, а затем снова экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (24 г SiO_2 ; равномерный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 30 мин при 10 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,316 ммоль, выход 38,1%).

Пример 271.

Пример 271С преобразовывали до примера 271 согласно последовательности, использованной для преобразования примера 1С до примера 1.

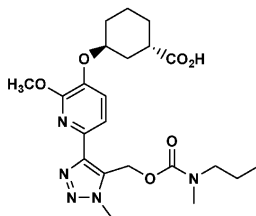
^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (д, $J=8,54$ Гц, 1H), 7,59 (ушир. д, $J=8,54$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,13 (ушир. с, 2H), 3,79 (ушир. д, $J=16,78$ Гц, 1H), 3,07-3,26 (м, 2H), 2,88 (с, 1H), 2,68-2,75 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,19-2,16 (м, 20H).

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=516,3$.

hLPA1 $\text{IC}_{50}=225$ нМ.

Пример 272.

(1S,3S)-3-((2-Метокси-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



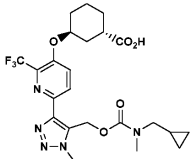
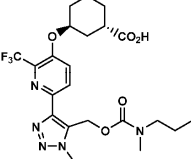
Пример 272 синтезировали из 3,6-дибром-2-(метокси)пиридина с использованием той же последовательности синтеза, что и описанная для получения примера 1 из 3,6-дибромпиридина.

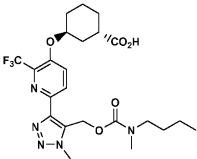
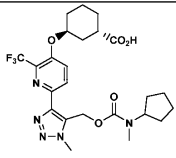
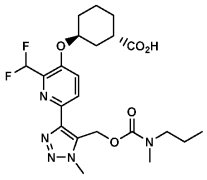
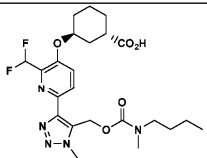
LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+=462,1$;

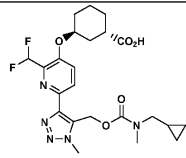
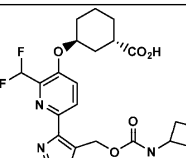
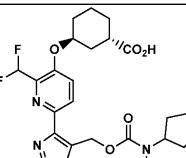
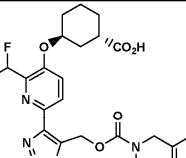
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 5,79 (ушир. с, 2H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,25 (ушир. т, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,18-3,07 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,92 (с, 1,5H), 2,83 (с, 1,5H), 2,16-2,07 (м, 2H), 2,05-1,83 (м, 4H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,68-1,52 (м, 2H), 1,50-1,33 (м, 1H), 0,95-0,85 (м, 1,5H), 0,76 (ушир. т, $J=7,2$ Гц, 1,5H).

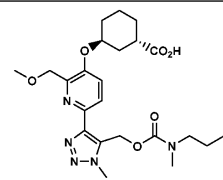
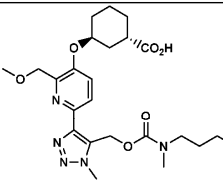
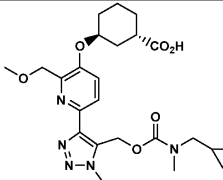
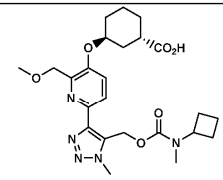
hLPA1 $\text{IC}_{50}=4$ нМ.

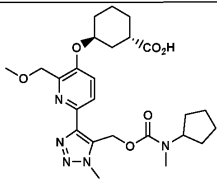
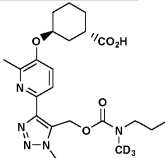
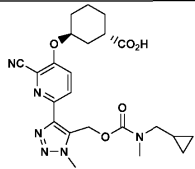
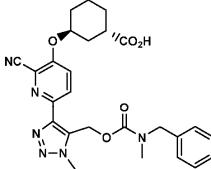
Следующие примеры синтезировали в соответствии с методиками, описанными выше.

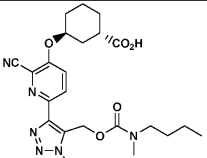
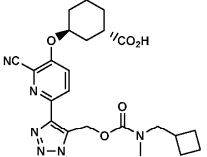
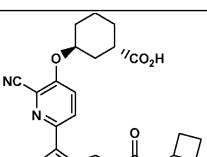
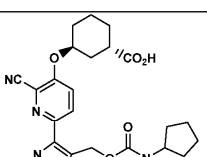
Пример	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Способ
273	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, [M+H]⁺=512,4 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 7,87-8,11 (м, 1H), 5,62 (ушир. д, J=17,09 Гц, 2H), 5,06 (ушир. с, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,69-3,38 (м, 6H), 2,11 (ушир. д, J=13,43 Гц, 1H), 1,78-2,02 (м, 3H), 1,44-1,76 (м, 3H), 1,14-1,35 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,10 Гц, 1H), 0,71-0,97 (м, 1H), 0,47 (ушир. с, 1H), 0,30 (ушир. с, 2H), 0,13-0,26 (м, 1H) hLPA1 IC₅₀=7 нМ.	Пример 269
274	 (1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (ушир. д, J=8,54 Гц, 1H), 7,95 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 5,57 (ушир. д, J=13,43 Гц, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,97-3,21 (м, 2H), 2,93 (кв, J=7,22 Гц, 2H), 2,65-2,79 (м, 3H), 1,21-2,13 (м, 8H), 1,17 (т, J=7,17 Гц, 3H), 0,50-0,85 (м, 2H) LCMS, [M+H]⁺=499,9 hLPA1 IC₅₀=28 нМ.	Пример 269

275	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 7,94 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 5,55 (ушир д, J=12,82 Гц, 2H), 5,00 (ушир с, 1H), 4,13 (ушир с, 3H), 2,99-3,23 (м, 2H), 2,92 (кв, J=7,32 Гц, 1H), 2,74 (ушир с, 1H), 2,70 (ушир с, 2H), 1,33-2,13 (м, 10H), 1,08-1,27 (м, 3H), 0,91-1,00 (м, 1H), 0,85 (ушир с, 1H), 0,61 (ушир с, 2H) LCMS, [M+H] ⁺ =514,1 hLPA1 IC ₅₀ =5,6 нМ	Пример 269
276	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,00 Гц, 1H), 5,56 (ушир с, 2H), 5,01 (ушир с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 2,54-2,70 (м, 4H), 1,73-2,14 (м, 4H), 1,25-1,71 (м, 12H) LCMS, [M+H] ⁺ =526,5 hLPA1 IC ₅₀ =15 нМ	Пример 269
277	 (1S,3S)-3-((2-(дифторметил)-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (ушир д, J=8,24 Гц, 1H), 7,82 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 7,01-7,34 (м, 1H), 5,62 (ушир д, J=13,12 Гц, 2H), 4,94 (ушир с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,95-3,22 (м, 2H), 2,75 (ушир д, J=16,78 Гц, 3H), 2,66 (ушир т, J=10,68 Гц, 1H), 2,06 (ушир д, J=13,43 Гц, 1H), 1,39-1,95 (м, 8H), 1,18-1,34 (м, 2H), 0,52-0,88 (м, 3H) LCMS, [M+H] ⁺ =482,2 hLPA1 IC ₅₀ =35 нМ	Пример 267
278	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,82 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 6,87-7,22 (м, 1H), 5,62 (ушир д, J=10,99 Гц, 2H), 4,93 (ушир с, 1H), 4,13 (ушир с, 3H), 2,96-3,29 (м, 2H), 2,61-2,87 (м, 4H), 0,52-2,18 (м, 15H) LCMS, [M+H] ⁺ =496,2 hLPA1 IC ₅₀ =22 нМ	Пример 267

279	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(диформетил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (д, J=8,75 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,92 Гц, 1H), 6,84-7,23 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,92 (ушир с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,61-2,74 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,01-2,17 (м, 1H), 1,40-1,95 (м, 7H), 1,25 (с, 1H), -0,16-0,98 (м, 5H) LCMS, [M+H] ⁺ =494,2 hLPA1 IC ₅₀ =21 нМ	Пример 267
280	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(диформетил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (д, J=8,75 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,92 Гц, 1H), 6,89-7,22 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,92 (ушир с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,60-2,72 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,79 (д, J=123,19 Гц, 15H) LCMS, [M+H] ⁺ =494,2 hLPA1 IC ₅₀ =22 нМ	Пример 267
281	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(диформетил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,82 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 6,88-7,19 (м, 1H), 5,62 (ушир д, J=10,99 Гц, 2H), 4,93 (ушир с, 1H), 4,02-4,24 (м, 3H), 2,97-3,34 (м, 2H), 2,60-2,85 (м, 4H), -0,24-2,48 (м, 16H) LCMS, [M+H] ⁺ =508,2 hLPA1 IC ₅₀ =35 нМ	Пример 267
282	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бензил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(диформетил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (ушир д, J=8,75 Гц, 1H), 7,80 (ушир д, J=8,84 Гц, 1H), 6,85-7,47 (м, 6H), 5,69 (ушир с, 2H), 4,91 (ушир с, 1H), 4,37 (ушир с, 2H), 4,07 (ушир д, J=14,22 Гц, 3H), 2,61-2,89 (м, 4H), 1,42-2,16 (м, 8H) LCMS, [M+H] ⁺ =530,9 hLPA1 IC ₅₀ =19 нМ	Пример 267

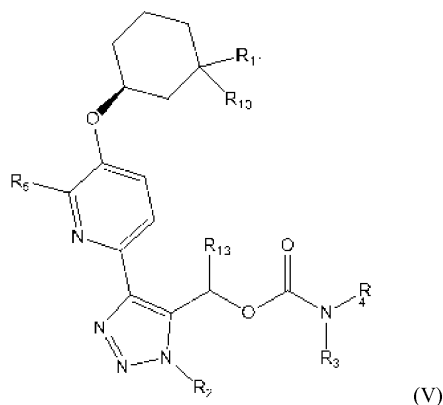
283	 (1S,3S)-3-((2-(метоксиметил)-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,97 (ушир. д, J=7,02 Гц, 1H), 7,61 (ушир. д, J=8,54 Гц, 1H), 5,66 (ушир. д, J=8,54 Гц, 2H), 4,84 (ушир. с, 2H), 4,54 (ушир. д, J=2,75 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 2,97-3,22 (м, 2H), 2,71-2,86 (м, 3H), 2,62-2,70 (м, 1H), 1,23-2,13 (м, 10H), 1,01 (д, J=6,41 Гц, 1H), 0,56-0,87 (м, 3H) LCMS, [M+H] ⁺ =476,2 hLPA1 IC ₅₀ =475 нМ	Пример 268
284	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,98 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 7,61 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 5,66 (ушир. д, J=8,85 Гц, 2H), 4,84 (ушир. с, 1H), 4,54 (д, J=2,44 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,00-3,28 (м, 2H), 2,61-2,85 (м, 4H), 0,57-2,16 (м, 18H) LCMS, [M+H] ⁺ =490,3 hLPA1 IC ₅₀ =48 нМ	Пример 268
285	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопропилметил)-(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)-пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,98 (ушир. д, J=8,54 Гц, 1H), 7,60 (ушир. д, J=8,54 Гц, 1H), 5,66 (ушир. д, J=12,82 Гц, 2H), 4,82 (ушир. с, 1H), 4,42-4,65 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,92-3,22 (м, 2H), 2,61-2,89 (м, 4H), 0,64-2,16 (м, 14H), -0,11-0,53 (м, 4H) LCMS, [M+H] ⁺ =488,3 hLPA1 IC ₅₀ =1008 нМ	Пример 268
286	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклобутил(метил)-карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,96 (ушир. д, J=8,54 Гц, 1H), 7,60 (ушир. д, J=8,85 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,82 (ушир. с, 1H), 4,52 (ушир. с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,59-2,81 (м, 4H), 1,26-2,24 (м, 15H) LCMS, [M+H] ⁺ =488,3 hLPA1 IC ₅₀ =92 нМ	Пример 268

287	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,98 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,85 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,84 (ушир с, 1H), 4,54 (д, J=2,75 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,91 (с, 1H), 2,73-2,92 (м, 1H), 2,65 (ушир с, 3H), 2,56 (с, 1H), 1,24-2,12 (м, 17H) LCMS, [M+H] ⁺ =502,3 hLPA1 IC ₅₀ =118 нМ	Пример 268
288	 (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил-d₃)(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,12 (ушир д, J=8,53 Гц, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 5,39-5,59 (м, 2H), 4,87 (ушир с, 1H), 4,20 (ушир с, 3H), 3,23 (ушир с, 2H), 2,84 (ушир с, 1H), 2,68-2,79 (м, 3H), 1,46-2,19 (м, 10H), 0,88 (ушир с, 3H) LCMS, [M+H] ⁺ =449,1 hLPA1 IC ₅₀ =29 нМ	Пример 93
289	 (1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклопропил-метил)(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,29 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,98 (ушир д, J=9,16 Гц, 1H), 5,45-5,65 (м, 2H), 4,99 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,91-3,14 (м, 2H), 2,83 (ушир с, 3H), 2,56-2,69 (м, 1H), 1,41-2,04 (м, 8H), 0,71-1,03 (м, 1H), -0,08-0,50 (м, 4H) LCMS, [M+H] ⁺ =469,1 hLPA1 IC ₅₀ =40 нМ	Пример 270
290	 (1S,3S)-3-(((6-(5-(((бензил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (ушир с, 1H), 7,92 (ушир д, J=9,77 Гц, 1H), 6,91-7,38 (м, 5H), 5,47-5,72 (м, 2H), 5,00 (ушир с, 1H), 4,25-4,50 (м, 3H), 3,94-4,20 (м, 2H), 2,60-2,88 (м, 4H), 1,37-2,18 (м, 8H) LCMS, [M+H] ⁺ =505,3 hLPA1 IC ₅₀ =2 нМ	Пример 270

291	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутил(метил)карбамоил)-окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-цианопиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (ушир д, J=8,85 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,16 Гц, 1H), 5,40-5,65 (м, 2H), 5,00 (ушир с, 1H), 4,13 (ушир с, 3H), 2,99-3,29 (м, 2H), 2,70-2,83 (м, 3H), 2,62 (ушир т, J=9,92 Гц, 1H), 0,59-2,17 (м, 15H) LCMS, [M+H] ⁺ =471,3 hLPA1 IC ₅₀ =15 нМ	Пример 270
292	 (1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклобутилметил)(метил)карбамоил)окси)-метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,45 (м, 1H), 8,30 (ушир д, J=8,67 Гц, 1H), 7,97 (ушир д, J=9,09 Гц, 1H), 5,43-5,68 (м, 2H), 5,01 (ушир с, 1H), 4,05-4,22 (м, 3H), 3,56 (ушир с, 1H), 3,05-3,30 (м, 2H), 2,66-2,83 (м, 3H), 1,09-2,37 (м, 15H) LCMS, [M+H] ⁺ =483,2 hLPA1 IC ₅₀ =20 нМ	Пример 270
293	 (1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклобутил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (д, J=9,16 Гц, 1H), 7,97 (ушир д, J=9,16 Гц, 1H), 5,52 (ушир с, 2H), 5,00 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,40-3,67 (м, 1H), 2,74 (ушир с, 3H), 2,57-2,66 (м, 1H), 1,29-2,22 (м, 14H) LCMS, [M+H] ⁺ =469,3 hLPA1 IC ₅₀ =23 нМ	Пример 270
294	 (1S,3S)-3-((2-циано-6-(5-(((циклопентил(метил)карбамоил)окси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,29 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,97 (ушир д, J=9,16 Гц, 1H), 5,52 (ушир с, 2H), 5,00 (ушир с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,50-3,69 (м, 1H), 2,65 (ушир с, 3H), 2,60 (ушир с, 1H), 1,22-2,11 (м, 16H) LCMS, [M+H] ⁺ =483,3 hLPA1 IC ₅₀ =15 нМ	Пример 270

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (V)



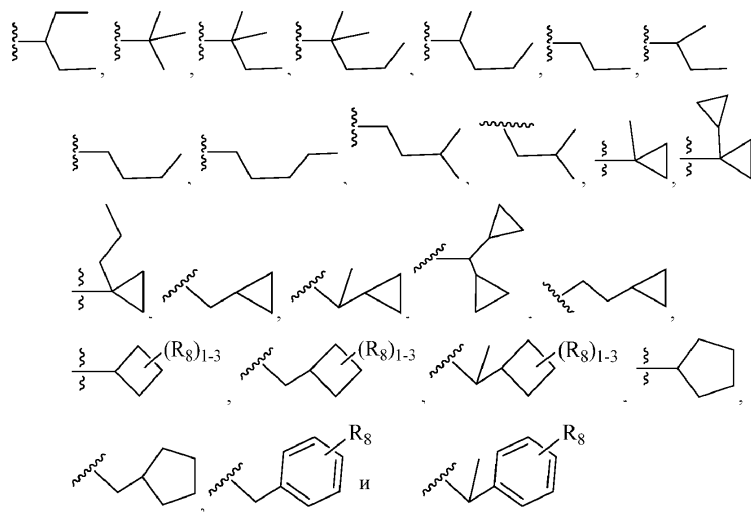
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R_2 независимо выбран из CH_3 и CD_3 ;

R_{13} независимо выбран из H и CH_3 ;

R_3 независимо выбран из H и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из



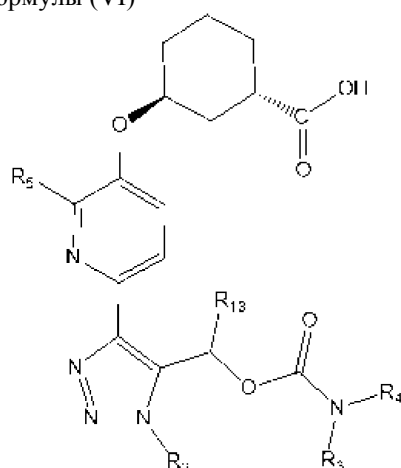
R_5 независимо выбран из H, F и C_{1-4} алкила;

R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN и C_{1-4} алкила;

R_{10} независимо выбран из H, D и F;

R_{11} независимо выбран из $-C(=O)OH$ и $-C(=O)NHSO_2Me$.

2. Соединение по п.1 формулы (VI)



(VI)

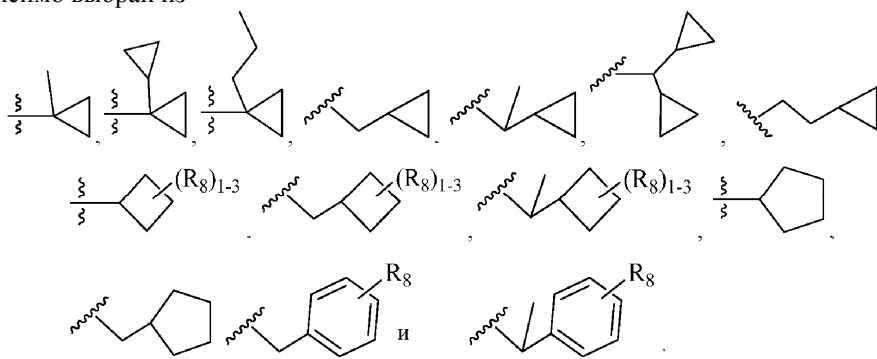
или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, где

R_2 независимо выбран из CH_3 и CD_3 ;

R_{13} независимо выбран из H и CH_3 ;

R_3 независимо выбран из H и CH_3 ;

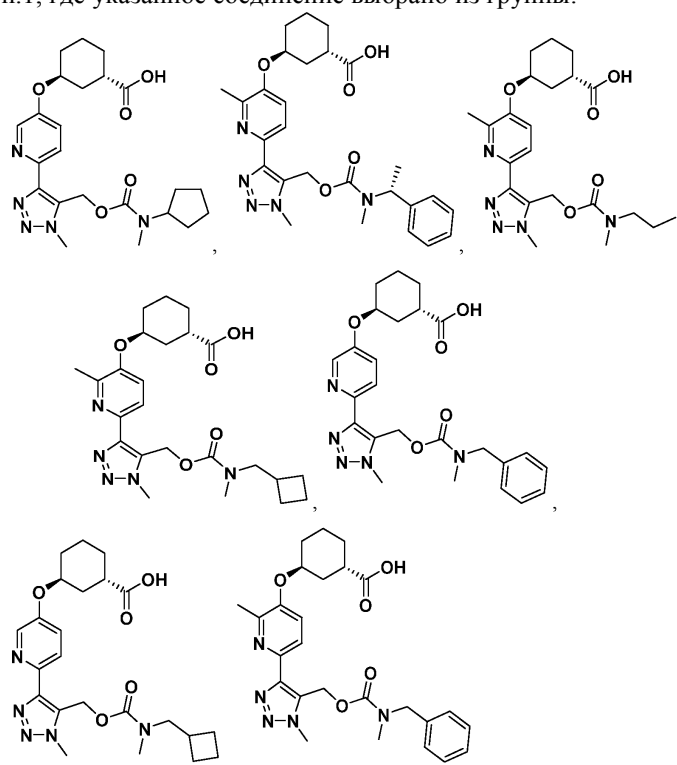
R_4 независимо выбран из



R_5 независимо выбран из H и CH_3 ;

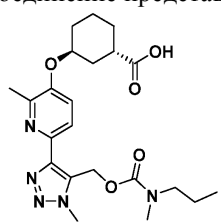
R₈ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN и C₁₋₄алкила.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы:



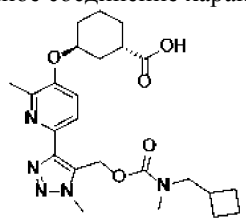
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



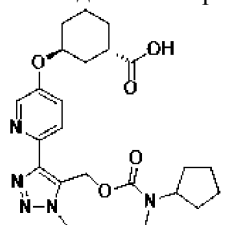
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, причем указанное соединение характеризуется формулой



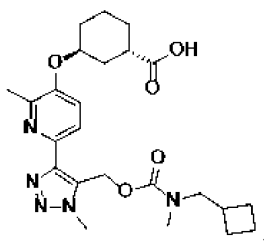
его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, причем указанное соединение характеризуется формулой



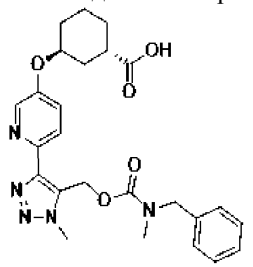
его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, причем указанное соединение характеризуется формулой



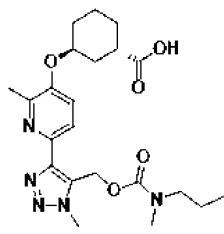
его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, причем указанное соединение характеризуется формулой



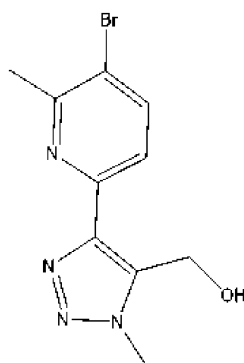
его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы (XI)



(XI),

11. Фармацевтическая композиция для лечения фиброза, содержащая терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-9 в терапии для лечения фиброза у млекопитающего.

