

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042829

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.03.29

(21) Номер заявки  
202091506

(22) Дата подачи заявки  
2018.12.18

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 249/06 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

---

(54) ТРИАЗОЛ N-СВЯЗАННЫЕ КАРБАМОИЛ ЦИКЛОГЕКСИЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ LPA

---

(31) 62/607,399

(32) 2017.12.19

(33) US

(43) 2020.09.22

(86) PCT/US2018/066117

(87) WO 2019/126090 2019.06.27

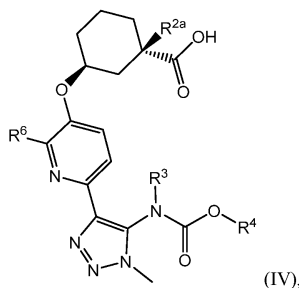
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(56) WO-A1-2013189864  
WO-A1-2012138648  
WO-A1-2017223016

(72) Изобретатель:  
Ши Янь, Ченг Питер Тай Вах,  
Ван Йинь, Ши Джун, Тао Шивэй,  
Ли Джун, Кеннеди Лоурэнс Дж.,  
Кальтенбах III Роберт Ф., Чжанг Хао,  
Корте Джеймс Р. (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М. (RU)

(57) В изобретении предлагаются соединения формулы (IV)



или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Эти соединения являются селективными ингибиторами рецептора LPA. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько заявленных соединений или его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Изобретение также относится к применению заявленных соединений и фармацевтическим композициям для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA<sub>1</sub>).

B1

042829

042829

B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет предварительной заявки США 62/607399, поданной 19 декабря 2017 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники, к которой относится изобретение

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

### Предпосылки создания изобретения

Лизофосфолипиды являются биоактивными липидными медиаторами мембранного происхождения, из которых одной наиболее важной с медицинской точки зрения является лизофосфатидная кислота (LPA). LPA представляет собой не одну молекулярную форму, а набор вариантов эндогенных структур с жирными кислотами различной длины и степени насыщения (Fujiwara et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 35038-35050). Структурный осто́в LPA происходит от глицериновых фосфолипидов, таких как фосфатидилхолин (PC) или фосфатидная кислота (PA).

Лизофосфатидные кислоты (LPA) являются биоактивными липидами (сигнальные липиды), которые регулируют различные клеточные сигнальные пути посредством связывания с тем же самым типом сопряженных с G-белком (GPCR) рецепторов с 7-трансмембранными доменами (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al., *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Известные в настоящее время рецепторы LPA обозначают LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> и LPA<sub>6</sub> (Choi, J.W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2010, 50, 157-186; Kihara, Y., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2014, 171, 3575-3594).

Лизофосфатидные кислоты (LPA) давно были известны в качестве предшественников в биосинтезе фосфолипидов как в эукариотических, так и в прокариотических клетках, но лишь недавно оказалось, что лизофосфатидные кислоты (LPA) являются сигнальными молекулами, которые быстро продуцируются и выбрасываются активированными клетками, особенно тромбоцитами, для того, чтобы воздействовать на клетки-мишени 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 того, что они синтезируются и превращаются в более сложные фосфолипиды в эндоплазматическом ретикулуме, лизофосфатидные кислоты (LPA) могут быть получены посредством гидролиза уже имеющихся фосфолипидов вслед за активацией клеток; например, в положении sn-2 остаток жирной кислоты часто отсутствует из-за деацилирования, и только sn-1 гидроксил остается этерифицирован жирной кислотой. Более того, ключевой фермент в продукции LPA, аутоаксин (LysoPLD/NPP2), может быть продуктом онкогена, поскольку многие типы опухолей активируют аутоаксин (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). Сообщалось о концентрациях лизофосфатидных кислот (LPA) в плазме и сыворотке человека, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа человека (BALF), включая измерения, сделанные с помощью чувствительных и специфических методов LC/MS и LC/MS/MS (Baker et al. *Anal. Biochem.*, 2001, 292, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

LPA влияет на широкий спектр биологических реакций, включая индуцирование пролиферации клеток, стимуляцию миграции клеток и ретракции нейритов, прекращение щелевого соединения и даже хемотаксис миксомицетов (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 тестируют на способность к реакции на LPA. Например, в настоящее время известно, что, помимо стимуляции роста и пролиферации клеток, лизофосфатидные кислоты (LPA) способствуют клеточному напряжению и связыванию фибронектина на клеточной поверхности, что является важными событиями в заживлении и регенерации ран (Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Недавно была описана антиапоптотическая активность LPA, и недавно сообщалось, что PPAR $\gamma$  является рецептором/мишенью для LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

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

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

#### **Краткое описание изобретения**

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

Настоящее изобретение также относится к методикам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

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

Соединения по изобретению можно применять в лечении состояний, в которых участвует LPA.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в терапии.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, при котором полезно ингибирование физиологической активности LPA, например, заболеваний, в которых рецептор LPA принимает участие, вовлечен в этиологию или патологию заболевания, или иным образом ассоциирован по меньшей мере с одним симптомом заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза органов (печени, почки, легкого, сердца и т.п., а также кожи), заболеваний печени (острого гепатита, хронического гепатита, фиброза печени, цирроза печени, портальной гипертензии, регенеративной недостаточности, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипофункции печени, нарушения печеночного кровотока и т.п.), клеточно-пролиферативного заболевания [рака (солидной опухоли, метастаза солидной опухоли, ангиофибромы, миеломы, множественной миеломы, саркомы Капоши, лейкемии, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и т.п.) и инвазивного метастаза раковых клеток и т.п.], воспалительных заболеваний (псориаза, нефропатии, пневмонии и т.п.), заболеваний желудочно-кишечного тракта (синдрома раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальной секреции поджелудочной железы и т.п.), поражения почек, заболевания мочевых путей (доброкачественной гиперплазии предстательной железы или симптомов, ассоциированных с нейрогенным мочевым пузырем, опухолью спинного мозга или грыжей межпозвоночного диска, стенозом позвоночного канала, симптомов, являющихся следствием диабета, заболевания нижних отделов мочевых путей (непроходимости нижних отделов мочевых путей и т.п.), воспалительного заболевания нижних отделов мочевых путей, дизурии, учащенного мочеиспускания и т.п.), заболевания поджелудочной железы, заболевания, связанного с аномальным ангиогенезом (артериальной обструкции и т.п.), склеродермии, заболевания головного мозга (церебрального инфаркта, внутримозгового кровоизлияния и т.п.), невропатической боли, периферической невропатии и т.п., глазного заболевания (возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), рубцующегося пемфигоида, рубцевания после операции фильтрации глаукомы и т.п.).

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

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза почек, фиброза легкого, фиброза печени, фиброза артерий и системного склероза, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

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

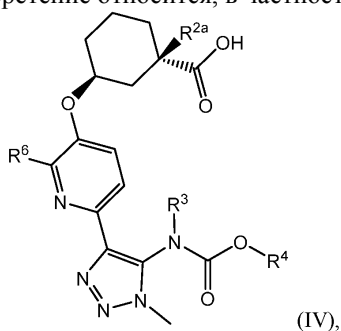
Соединения по изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-двумя другими агентами.

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

### Подробное описание изобретения

#### I. Соединения по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формул (IV)



или их фармацевтически приемлемым солям, где

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

$R^3$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, фенил,  $-(C_{1-6}$ алкилен)-( $C_{3-8}$ циклоалкил) или  $-(C_{1-6}$ алкилен)-(фенил); где каждый из алкила, циклоалкила, и фенила, сам по себе или как часть другого фрагмента, независимо замещен 0-3  $R^8$ ;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил или каждый  $R^8$  независимо представляет собой дейтерий, галогено, гидроксид, амино, циано,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный).

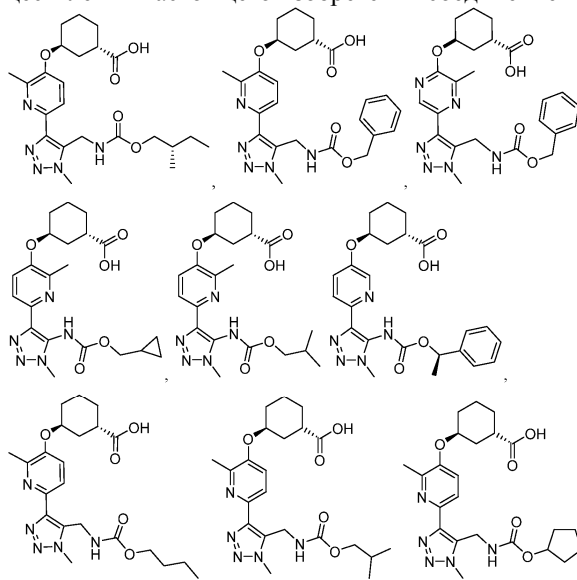
В одном из предшествующих вариантов осуществления  $R^6$  представляет собой метил или этил.

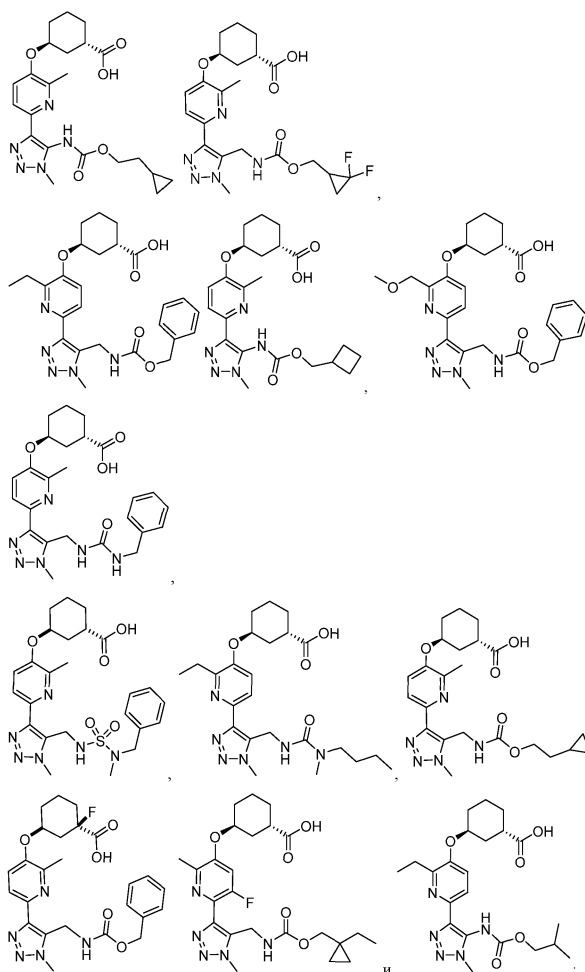
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из любого соединения по примерам, представленным в описании, или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из соединений по примерам 1-240, представленным в описании, или их стереоизомеров, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей, или сольватов.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из соединений по примерам 1-145, представленным в описании, или их стереоизомеров, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей, или сольватов.

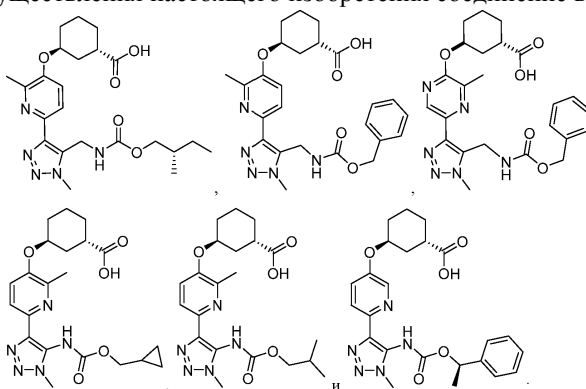
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





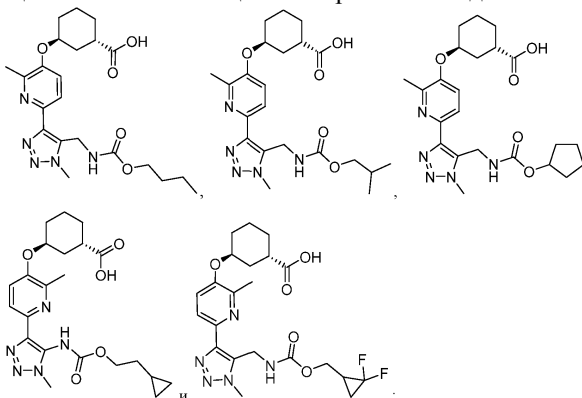
или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



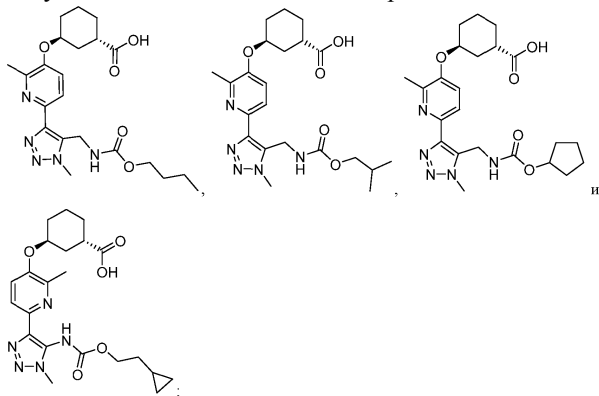
или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



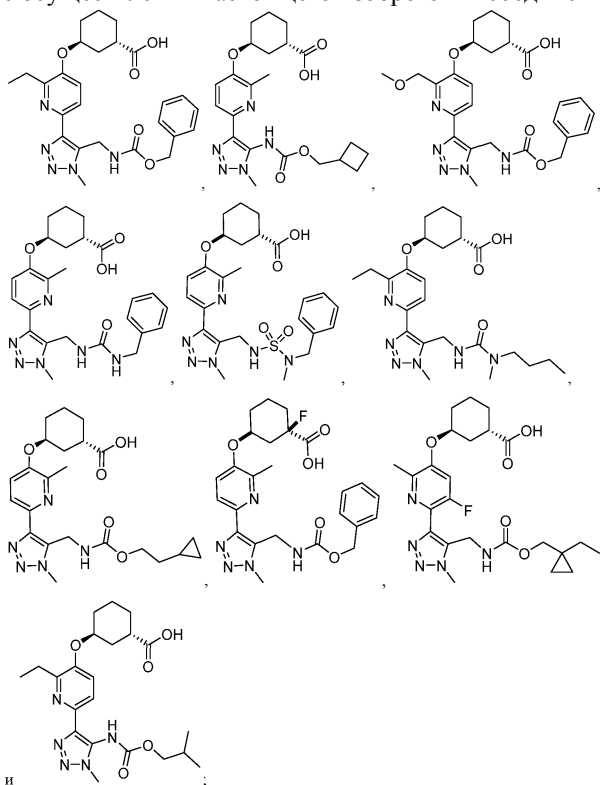
или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



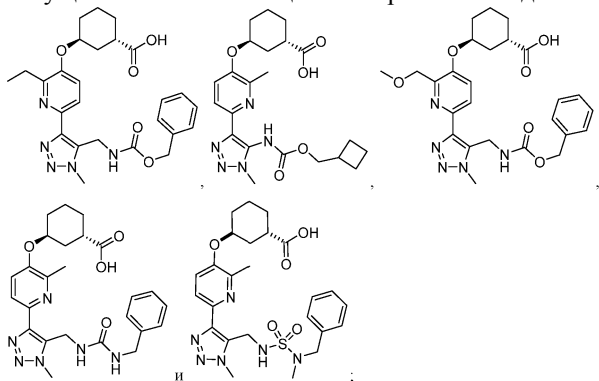
или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



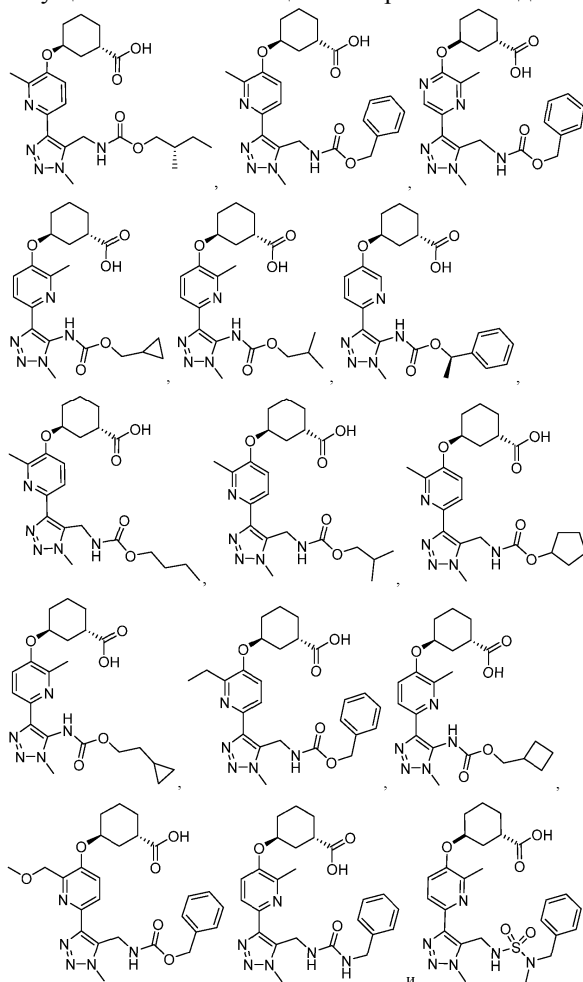
или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



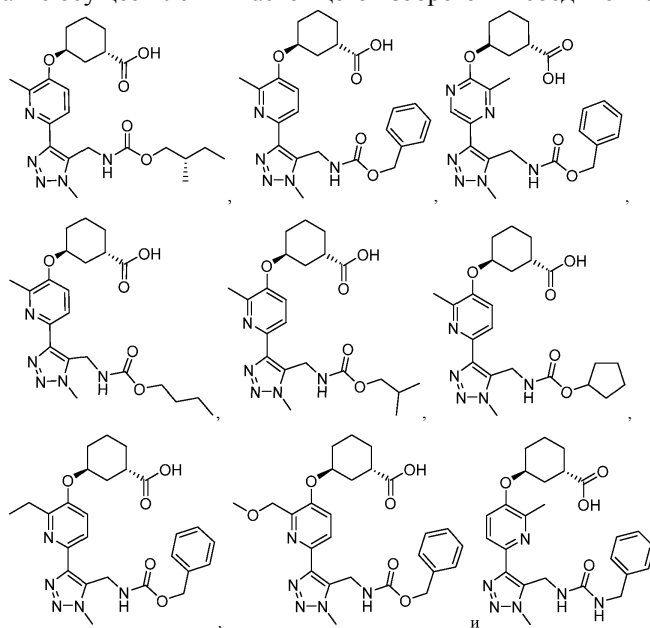
или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



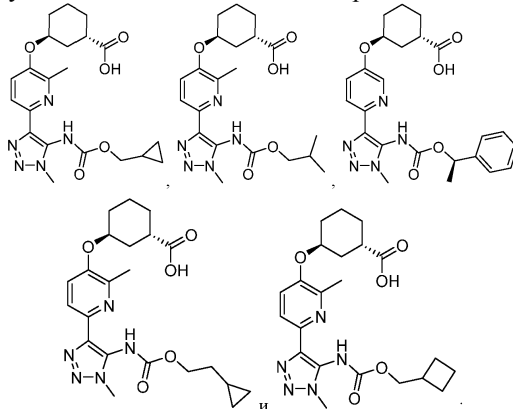
или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 5000$  нМ, используя анализ функционального антагониста  $LPA_1$ ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 1000$  нМ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 500$  нМ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 200$  нМ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 100$  нМ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $IC_{50}$   $hLPA_1 \leq 50$  нМ.

II. Другие варианты осуществления изобретения.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом по меньшей мере одного рецептора  $LPA$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом  $LPA_1$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом  $LPA_2$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является антагонистом  $LPA_3$ .

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

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

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

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, кроме того, содержащей дополнительный терапевтический агент(ы).

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, связанного с фиброзом, опосредованным рецептором  $LPA$ , включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в настоящем документе термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора 1 лизофосфатидной кислоты ( $LPA_1$ ), у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте осуществления способа заболевание, нарушение или состояние связано с патологическим фиброзом, отторжением трансплантата, раком, остеопорозом или воспалительными нарушениями. В одном варианте осуществления способа патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, дермы, глаз или поджелудочной железы. В одном варианте осуществления способа заболевание, нарушение или состояние представляет собой



идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз. В одном варианте осуществления способа рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы.

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза легких (идиопатический легочный фиброз), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), почечного фиброза, острого повреждения почек, хронической болезни почек, фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, колоректального рака, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза, боли, связанной с онкологическим заболеванием, метастаз опухоли, отторжения трансплантата, склеродермии, фиброза глаза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеноза, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включает (а) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния. Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "терапия" также включает защитное лечение болезненного состояния для уменьшения и/или сведения к минимуму риска, и/или снижения риска рецидива болезненного состояния путем введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть выбраны для такой защитной терапии исходя из факторов, которые, как известно, повышают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. Для защитного лечения признаки клинического болезненного состояния могут проявляться или могут быть еще не проявляться. Защитное лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение, направленное на уменьшение или сведение к минимуму риска возникновения болезненного состояния у пациента, у которого еще не было клинического болезненного состояния, тогда как вторичная профилактика определяется как сведение к минимуму или уменьшение риска рецидива или повторного появления того же заболевания или подобного клинического заболевания.

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

### III. Химия.

По всему описанию и прилагаемой формуле изобретения заданная химическая формула или название должны охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. В соединениях также может присутствовать много геометрических изомеров двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п., и все такие стабильные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Описаны цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, и они 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 путем разделе-

ния рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных соединений. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, полученных в них, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены обычными способами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной), либо в солевой форме. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул, соответственно, перестраиваются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в изобретение.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам идентичного состава, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Примерами стереоизомеров являются энантиомеры и диастереомеры. Термин "энантиомер" относится к одной паре молекул, которые являются неналагающимся зеркальным отображением друг друга. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных соединений, где композиция лишена оптической активности.

Символы "R" и "S" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг хирального атома(ов) углерода. Изомерные характеристики "R" и "S" используют, как описано в настоящем документе, для указания конфигурации(ий) атомов относительно основной молекулы и предназначены для использования, как описано в литературе (Рекомендации IUPAC 1996, Pure and Applied Chemistry, 68: 2193-2222 (1996)).

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

Используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и прямой цепью, имеющих указанное количество атомов углерода. Хотя "алкил" обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), "алкилен" обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил" или "C<sub>1-10</sub>алкил" включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкильные группы. Предполагается, что термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилен" или "C<sub>1-10</sub>алкилен" включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкиленовые группы. Кроме того, например, "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" или "C<sub>1-6</sub>алкил" означает алкил, имеющий 1-6 атомов углерода; и "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен" или "C<sub>1-6</sub>алкилен" обозначает алкилен, имеющий 1-6 атомов углерода; и "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил" или "C<sub>1-4</sub>алкил" обозначает алкил, имеющий 1-4 атомов углерода; и "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен" или "C<sub>1-4</sub>алкилен" обозначает алкилен, имеющий 1-4 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным на другую химическую группу. Примеры алкильных групп включают, но 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). В случае использования "C<sub>0</sub>-алкил" или "C<sub>0</sub>-алкилен", это обозначает прямую связь. Кроме того, термин "алкил", сам по себе или как часть другой группы, такой как алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил и галогеналкокси, может представлять собой алкил, имеющий 1-4 атома углерода, или 1-6 атомов углерода, или 1-10 атомов углерода.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присоединена к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (например, -OCH<sub>3</sub> и т.д.), алкиламино (например, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т.д.) или тиоалкильную группу (например, -SCH<sub>3</sub>). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкильный эфир (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> и т.д.), алкиламиноалкил (например, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т.д.) или тиоалкильный эфир (например, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксилалкильную группу (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), аминалалкильную группу (например, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) или алкилтиольную группу (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH). Гетероалкильная группа может содержать, например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода или 1-6 атомов углерода. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу,

содержащую 1-6 атомов углерода.

Термин "алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей с прямой или разветвленной конфигурацией, имеющих определенное количество атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно одну-две, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи. Например, термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил" или "C<sub>2-6</sub>алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но 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.

Термин "алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей с прямой или разветвленной конфигурацией, имеющих одну или несколько, предпочтительно одну-три, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи. Например, термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил" или "C<sub>2-6</sub>алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в настоящем документе термин "арилалкил" (он же аралкил), "гетероарилалкил", "карбоциклилалкил" или "гетероциклилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, концевым или находящимся в состоянии sp<sup>3</sup> атомом углерода, замещен, соответственно, арильным, гетероарильным, карбоциклильным или гетероциклильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают, но без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать 4-20 атомов углерода и 0-5 гетероатомов, например, алкильная часть может содержать 1-6 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой, причем указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H и CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. "Бензил" также может быть представлен формулой "Вп".

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси" или "C<sub>1-6</sub>алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

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

Термин "алкилсульфонил" или "сульфонамид", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или аминогруппе, связанной с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен -S(O)<sub>2</sub>R', тогда как сульфонамид может быть представлен -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. R' представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для "амино".

Термин "карбамат", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(O)-O-, и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для "амино".

Термин "амидо", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к аминогруппе, связанной с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(O)-, и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими же, как определено ниже для "амино".

Термин "амино" определяется как -NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, где R<sup>c1</sup> и R<sup>c2</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; или альтернативно, R<sup>c1</sup> и R<sup>c2</sup>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогено, циано, гидроксила, амина, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, алкокси и аминоалкила. Когда R<sup>c1</sup> или R<sup>c2</sup> (или оба из них) представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, аминогруппа также может называться как алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, но без ограничения, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и т.п. В одном варианте осуществления амино представляет собой -NH<sub>2</sub>.

Термин "аминоалкил" относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода замещен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен как N(R<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>)-алкилен-. Предполагается, что "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" или "C<sub>1-6</sub>" аминоалкил (или аминоалкил) включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> аминоалкильные группы.

Термин "галоген" или "галогено", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными.

Предполагается, что "галогеналкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и прямой цепью, содержащие указанное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими галогенами. Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил" или "C<sub>1-6</sub>галогеналкил" (или галогеналкил) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> галогеналкильных групп. Примеры галогеналкила включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных одним или более атомами фтора. Используемый в настоящем документе термин "полигалогеналкил" относится к "алкильной" группе, как определено выше, которая включает 2-9, предпочтительно 2-5 галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как, например, полифторалкил, например CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" представляет галогеналкильную группу, как определено выше, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси" или "C<sub>1-6</sub>галогеналкокси" предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> галогеналкоксигрупп. Примеры галогеналкокси включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Аналогично, "галогеналкилтио" или "тиогоалоалкокси" представляет галогеналкильную группу, как определено выше, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый в настоящем документе термин "полигалогеналкилокси" относится к "алкокси" или "алкилокси" группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкокси, например CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>O или CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.

Термин "гидроксиалкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных одним или более гидроксильными (ОН). Предполагается, что "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкил" (или гидроксиалкил) включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> гидроксиалкильные группы.

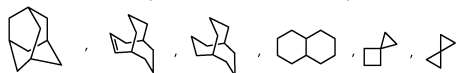
Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил" или "C<sub>3-8</sub>циклоалкил" предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> и C<sub>8</sub> циклоалкильных групп, включая моноциклические, бициклические и полициклические кольца. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, а также спиро и мостиковые циклоалкильные группы включены в определение "циклоалкил".

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

Используемый в настоящем документе термин "карбоцикл", "карбоцикллил" или "карбоциклический остаток" предназначен для включения любого стабильного 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного моноциклического или бициклического, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членного бициклического или трициклического углеводородного кольца, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [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, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин "карбоцикллил", он предназначен для включения термина "арил". Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечается, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Кроме того, термин "карбоцикллил", в том числе "циклоалкил" и "циклоалкенил", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие 1-3 кольца, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащие в

общей сложности 3-20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно 3-10 атомов углерода или 3-6 атомов углерода, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



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

Используемый в настоящем документе термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к его боковой группе по любому атому углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена по любому атому углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

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

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

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть, термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)<sub>p</sub>, 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, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в настоящем документе, могут быть замещены по атому углерода или по атому азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры гетероциклила включают, но без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрофинолин, морфолинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран.

Используемый в настоящем документе термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гете-

роатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензо-кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не представляет собой бензо, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к его боковой группе с помощью любого гетероатома или атома углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена по атому углерода или по атому азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но без ограничения, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или несколько, предпочтительно один-три, атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиковой связью, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостиковой связи.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатом в гетероцикле, такой как атом серы, кислорода или азота. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазаолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксалинил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p равно 0, 1 или 2).

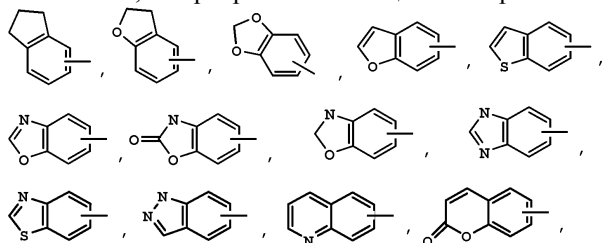
Примеры гетероарила включают, но без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазаолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазоллопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазоллопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилendioксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фгалазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, 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, тиазоллопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазаолил, 1,2,4-триазаолил, 1,2,5-триазаолил, 1,3,4-триазаолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазаолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазаолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазоллопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазоллопирридинил, тиазоллопиридинил, оксазоллопиридинил, имидазоллопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил,

пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил выбран из бензтиазолила, имидазолпиридинила, пирролопиридинила, хинолинила и индолила.

Если не указано иное, "карбоциклил" или "гетероциклил" включает одно-три дополнительных кольца, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом (таким как, например, арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца), например



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

Когда любые из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил используются как часть другой группы, число атомов углерода и членов кольца является таким же, как определено в самих терминах. Например, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминокалкил, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, алкилтио и т.п., каждый, независимо содержит число атомов углерода, которое являются такими же, как определено для термина "алкил", такое как 1-4 атома углерода, 1-6 атомов углерода, 1-10 атомов углерода и т.д. Аналогично, каждый циклоалкокси, гетероцикливокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, алкиламино, арилокси, алкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и т.п. независимо содержит члены кольца, которые являются такими же, как определено для терминов "циклоалкил", "гетероциклил", "арил" и "гетероарил", таких как 3-6-членный, 4-7-членный, 6-10-членный, 5-10-членный, 5- или 6-ти членный и т.д.

В соответствии с конвенцией, используемой в данной области, связь, указывающая на жирную линию, такую как  $\vee$ , используемая в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

В соответствии с конвенцией, используемой в данной области, волнистая или изогнутая связь в

структурной формуле, такая как  $\overset{Z}{\curvearrowright} \begin{matrix} X' \\ Y' \end{matrix}$ , используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены X', Y' и Z', и предназначена для представления обоих энантиомеров в одной фигуре. То есть структурная формула с такой как волнистой связью обозначает каждый из энантиомеров в отдельности, таких как  $\overset{Z}{\curvearrowright} \begin{matrix} X' \\ Y' \end{matrix}$  или  $\overset{Z}{\curvearrowleft} \begin{matrix} X' \\ Y' \end{matrix}$ , а также их рацемическую смесь. Когда волнообразная или изогнутая связь присоединена к фрагменту с двойной связью (такой как C=C или C=N), она включает цис- или транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры или их смесь.

В настоящем документе следует понимать, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные атомы кольца без обозначения конкретной точки присоединения, то предполагаются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин "пиридил" означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин "тиенил" означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, посредством которого такой заместитель связывается с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в данном заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Специалист в данной области поймет, что заместители и другие фрагменты соединений по настоя-

шему изобретению должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически полезное соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин "противоион" используется для отображения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин "ион металла" относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

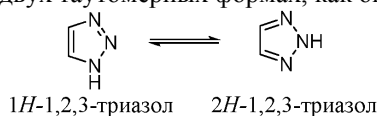
Как указано в настоящем документе, термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен неводородной группой при условии, что сохраняется нормальная валентность и что это замещение в результате приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), тогда на атоме замещаются 2 атома водорода. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда указано, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что карбонильная группа или двойная связь является частью (т.е. в пределах) этого кольца. Кольцевые двойные связи в контексте настоящего документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольцевой группы (например, C=C, C=N или N=N). Термин "замещенный" по отношению к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу, гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в которых один или несколько атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый, независимо замещены одним или несколькими неводородными заместителями.

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

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

Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин "таутомер" относится к любому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются посредством миграции атома или группы в пределах молекулы. Например, специалист в данной области легко поймет, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



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

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения их кислых или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или их смеси; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей содержится в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, Mack



Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере один основной центр, то они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алкан-карбоновые кислоты, содержащие 1-4 атома углерода, например уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, как хлоруксусная кислота, такие как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такие как гидроксикарбоновые кислоты, например аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такие как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин), или бензойная кислота или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или арилсульфоновыми кислотами, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например метил- или п-толуолсульфоновая кислота. Также, при желании, могут быть образованы соответствующие кислотно-аддитивные соли, имеющие дополнительно присутствующий основной центр. Соединения по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями. Подходящими солями с основаниями являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или соли с аммонием или органическим амином, такие как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низшим алкиламином, например этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин, или моно-, ди- или тригидрокси низшим алкиламином, например моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут быть образованы соответствующие внутренние соли. Также включены соли, которые не пригодны для фармацевтических применений, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

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

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

Кроме того, соединения формулы (I) могут находиться в формах пролекарств. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е. соединение формулы (I)), представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. 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*, p. 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 по настоящему изобретению, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются в качестве пролекарств, т.е. "пролекарственные сложные эфиры", будучи гидролизуемыми в организме с образованием соединений по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1-6</sub>алканоилокси-C<sub>1-6</sub>алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области. "Сложные эфиры пролекарств" могут быть получены путем реакции фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с алкильным или арильным спиртом, галогенидом или сульфонатом, используя методики, известные специалистам в данной области. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми методами, известными в данной области.

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

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в со-

единениях по настоящему изобретению. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Ядро дейтерия содержит один протон и один нейтрон, и масса ядра равна удвоенной массе обычного водорода. Дейтерий может быть представлен такими символами, как  $^2\text{H}$  или "D". Термин "дейтерированный" в настоящем документе, сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замещению одного или нескольких атомов водорода, которые присоединены к атому(ам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо немеченного реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, например, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами или для исследования способности соединений по настоящему изобретению связываться с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Термин "стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию составления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-галоген,  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$  или  $\text{S}(\text{O})\text{H}$  группу.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин "сольват" охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

#### Сокращения.

Используемые в настоящем документе сокращения определяются следующим образом: "1×" однократно, "2×" дважды, "3×" трижды, "°C" для градусов Цельсия, "экв." для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или граммов, "мг" для миллиграмма или миллиграммов, "л" для литра или литров, "мл" для миллилитра или миллилитров, "мкл" для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "мин" для минуты или минут, "ч" для часа или часов, "кт" для комнатной температуры, "RT" для времени удерживания, "RBF" для круглодонной колбы, "атм" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "конц." для концентрированной, "RCM" для метатезисной циклизации, "насыщ." или "насыщенный" для насыщенный, "SFC" для сверхкритической жидкостной хроматографии, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "ee" для энантиомерного избытка, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для ионизации электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии с высоким разрешением, "LCMS" для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, "HPLC" для жидкостной хроматографии высокого давления, "RP HPLC" для HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "ЯМР" для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, " $^1\text{H}$ " для протона, " $\delta$ " для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для широкого, "Гц" для герц, и " $\alpha$ ", " $\beta$ ", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалистам в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Вос или ВОС	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Вос <sub>2</sub> O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl <sub>3</sub>	алюминий трихлорид
AIBN	азобис-изобутиронитрил
BBr <sub>3</sub>	трибромид бора
BCl <sub>3</sub>	трихлорид бора
ВЕМР	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3- диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
БОП реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
реактив Бёрджесса	1-метокси-N-триэтиламмониосульфонил- метанимидат
CBz	карбобензилокси
DCM или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
CH <sub>3</sub> CN или ACN	ацетонитрил
CDCl <sub>3</sub>	дейтеро-хлороформ
CHCl <sub>3</sub>	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезия
Cu(OAc) <sub>2</sub>	ацетат меди(II)

Cu <sub>2</sub> NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DAST	трифторид (диэтиламино)серы
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DEA	диэтиламин
Реагент Десс-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DI EA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	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)родий(I) трифторметан-сульфонат
Et <sub>3</sub> N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	фильтр из стекловолокна
Grubbs II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (фенилметил)- (трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат

HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоная кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	перекись водорода
IBX	2-йодоксибензойная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
реагент Джонса	CrO <sub>3</sub> в водном растворе H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2M раствор
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	двухосновный фосфат калия (гидрофосфат калия)
KOAc	ацетат калия
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	трехосновный фосфат калия
LAN	литийалюминийгидрид
LDA	диизопропиламид лития
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоная кислота/метансульфоная кислота
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	сульфит натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH <sub>3</sub>	аммиак
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	формиат аммония
NMM	N-метилморфолин
OTf	трифлат или трифторметансульфонат

Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]- дихлорпалладий (II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	трифенилфосфина дихлорид
PG	защитная группа
POCl <sub>3</sub>	оксихлорид фосфора
PPTS	пиридиния р-толуолсульфонат
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
RT или rt	комнатная температура
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO <sub>2</sub>	оксид кремния
SnCl <sub>2</sub>	хлорид олова(II)
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран
TMSCHN <sub>2</sub>	триметилсилилдиазометан
TMSCN <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	триметилсилилметилазид
TЗР	ангидрид пропан-фосфоновой кислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	р-толуолсульфоновая кислота

#### IV. Биология.

Лизофосфолипиды являются биоактивными липидными медиаторами мембранного происхождения. Лизофосфолипиды включают, но 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 клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживаемость, миграцию, адгезию, инвазию и морфогенез. Эти функции оказывают влияние на многие биологические процессы, которые включают нейрогенез, ангиогенез, заживление ран, иммунитет и онкогенез.

Лизофосфатидная кислота (LPA) действует через ряд специфических G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) аутокринным и паракринным образом. Связывание LPA со своими когнатными GPCR (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) активирует внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивая множество биологических ответов.

Лизофосфолипиды, такие как LPA, являются количественно незначительными видами липидов по сравнению с их основными фосфолипидными контраптерами (например, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин). LPA играет роль биологической эффекторной молекулы и имеет широкий диапазон физиологических действий, таких как, но без ограничения, влияние на кровяное давление, активацию тромбоцитов и сокращение гладких мышц, и множество клеточных эффектов, которые включают клеточный рост, округление клеток, ретракцию аксонов и образование актиновых стрессовых фибрилл, и клеточную миграцию. Эффекты LPA преимущественно рецептор-опосредованы.

Активация LPA-рецепторов (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) в результате действия LPA запускает, в свою очередь, ряд нисходящих сигнальных каскадов. Они включают, но без ограничения, активацию активируемой митогенами протеинкиназы (MAPK), ингибирование/активацию аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC)/мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, высвобождение арахидоновой кислоты, активацию Akt/PKB и активацию небольших GTPases, Rho, ROCK, Rac и Ras. Другие пути, на которые влияет активация рецептора LPA, включают, но без ограничения, циклический аденозинмонофосфат (сAMP), белок цикла клеточного деления 42/GTP-связывающий белок (Cdc42), сериновую/треониновую протеинкиназу Raf протоонкогена (с-RAF), тирозиную протеинкиназу протоонкогена Src (с-src), регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ERK), киназу фокальной адгезии (FAK), фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), киназу гликогенсинтазы 3b (GSK3b), аминоконцевую киназу с-jun (JNK), MEK, легкую цепь II миозина (MLC II), ядерный фактор κB (NF-κB), активацию рецептора

N-метил-D-аспартата (NMDA), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), протеинкиназу A (PKA), протеинкиназу C (PKC), gas-родственный субстрат 1 ботулинического токсина C3 (RAC1). Конкретный путь передачи сигнала и его конечная реализация зависят от ряда переменных, которые включают используемый рецептор, тип клетки, уровень экспрессии рецептора или сигнального белка и концентрацию LPA. Почти все клетки млекопитающих, ткани и органы коэкспрессируют несколько подтипов рецепторов LPA, что указывает на то, что рецепторы LPA участвуют в передаче сигнала совместно. LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> имеют высокое сходство аминокислотных последовательностей.

Лизофосфатидная кислота (LPA) высвобождается из активированных тромбоцитов, активированных адипоцитов, нейрональных клеток и клеток других типов. Сывороточная LPA вырабатывается множеством ферментативных путей, которые включают моноацилглицеролкиназу, фосфолипазу A<sub>1</sub>, секреторную фосфолипазу A<sub>2</sub> и лизофосфолипазу D (lysoPLD), включая аутоаксин. Несколько ферментов участвуют в деградации LPA: лизофосфолипаза, липидфосфатфосфатаза и ацилтрансфераза LPA, такая как эндофилин. Концентрации LPA в сыровотке крови у человека, согласно оценкам, составляют 1-5 мкМ. Сывороточная LPA связана с альбумином, липопротеинами низкой плотности или другими белками, которые, возможно, защищают LPA от быстрой деградации. В природе встречаются молекулярные виды LPA с различной длиной и насыщенностью ацильной цепи, включая LPA 1-пальмитоил (16:0), 1-пальмитолеоил (16:1), 1-стеароил (18:0), 1-олеоил (18:1) 1-линолеоил (18:2) и 1-арахидонил (20:4). Незначительная в количественном отношении алкил-LPA обладает биологической активностью, сходной с ацил-LPA, и различные виды LPA активируют подтипы рецептора LPA с различной эффективностью.

LPA-рецепторы.

LPA<sub>1</sub> (ранее называемый VZG-1/EDG-2/mrc1.3) связывается с тремя типами G-белков: G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> и G<sub>12/13</sub>. Посредством активации этих G-белков LPA индуцирует ряд клеточных ответов через LPA<sub>1</sub>, включая, но без ограничения: клеточную пролиферацию, активацию элемента сывороточного ответа (SRE), активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), ингибирование аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC), мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, активацию Akt и активацию Rho.

Широкая экспрессия LPA<sub>1</sub> наблюдается у взрослых мышей с явным присутствием в яичке, головном мозге, сердце, легких, тонкой кишке, желудке, селезенке, тимусе и скелетных мышцах. Аналогично, человеческие ткани также экспрессируют LPA<sub>1</sub>; он присутствует в головном мозге, сердце, легких, плаценте, толстой кишке, тонкой кишке, предстательной железе, яичке, яичнике, поджелудочной железе, селезенке, почках, скелетных мышцах и тимусе.

LPA<sub>2</sub> (EDG-4) также связывается с тремя типами G-белков, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> и G<sub>12/13</sub>, чтобы опосредовать LPA-индуцированную клеточную передачу сигналов. Экспрессия LPA<sub>2</sub> наблюдается в яичках, почках, легких, тимусе, селезенке и желудке взрослых мышей, а также в яичках, поджелудочной железе, предстательной железе, тимусе, селезенке и лейкоцитах периферической крови человека. Экспрессия LPA<sub>2</sub> повышена в различных линиях раковых клеток, и наблюдалось несколько транскрипционных вариантов LPA<sub>2</sub> человека с мутациями в 3'-нетранслируемой области. Точечная делеция LPA<sub>2</sub> у мышей не показала каких-либо явных фенотипических аномалий, но продемонстрировала значительную утрату нормальной передачи сигналов LPA (например, активация PLC, мобилизация Ca<sup>2+</sup> и формирование стрессовых волокон) в культурах первичных эмбриональных фибробластов мыши (MEF). Создание двойных нуль-мышей lpa1(-/-) lpa2(-/-) показало, что многие LPA-индуцированные ответы, которые включают пролиферацию клеток, ингибирование AC, активацию PLC, мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, активацию JNK и Akt и образование стрессовых волокон, отсутствуют или сильно уменьшены у двойных нуль-MEF. Все эти ответы, за исключением ингибирования AC (ингибирование AC практически отменено у LPA<sub>1</sub> (-/-) MEF), являются лишь частично затронутыми либо у LPA<sub>1</sub> (-/-), либо у LPA<sub>2</sub> (-/-) MEF. LPA<sub>2</sub> способствует нормальным LPA-опосредованным сигнальным ответам по меньшей мере в некоторых типах клеток (Choi et al., Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1781, p531-539).

LPA<sub>3</sub> (EDG-7) отличается от LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>2</sub> своей способностью связываться с G<sub>i/o</sub> и G<sub>q</sub>, но не G<sub>12/13</sub> и является гораздо менее чувствительным к видам LPA с насыщенными ацильными цепями. LPA<sub>3</sub> может опосредовать плейотропную индуцированную LPA передачу сигналов, которая включает активацию PLC, мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, ингибирование/активацию AC и активацию MAPK. Сверхэкспрессия LPA<sub>3</sub> в клетках нейробластомы приводит к удлинению нейритов, тогда как сверхэкспрессия LPA<sub>1</sub> или LPA<sub>2</sub> приводит к ретракции нейритов и округлению клеток при стимуляции с помощью LPA. Экспрессия LPA<sub>3</sub> наблюдается в яичке, почке, легком, тонкой кишке, сердце, тимусе и головном мозге взрослых мышей. У людей экспрессия обнаруживается в сердце, поджелудочной железе, предстательной железе, яичке, легком, яичнике и головном мозге (лобная кора, гиппокамп и миндалина).

LPA<sub>4</sub> (p2y9/GPR23) имеет отличающуюся последовательность по сравнению с LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> с более близким сходством с рецептором фактора активации тромбоцитов (PAF). LPA<sub>4</sub> опосредует индуцированную LPA мобилизацию Ca<sup>2+</sup>, накопление cAMP и функциональное связывание с G-белком Gs для активации AC, а также связывание с другими G-белками. Ген LPA<sub>4</sub> экспрессируется в яичнике, поджелудочной железе, тимусе, почке и скелетных мышцах.

LPA<sub>5</sub> (GPR92) является членом пуринокластера GPCR и структурно наиболее тесно связан с LPA<sub>4</sub>.

LPA<sub>5</sub> экспрессируется в сердце, плаценте, селезенке, головном мозге, легких и кишечнике человека. LPA<sub>5</sub> также демонстрирует очень высокую экспрессию в компартменте CD8<sup>+</sup> лимфоцитов желудочно-кишечного тракта.

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

Иллюстративная биологическая активность.

Заживление ран.

Нормальное заживление ран происходит посредством высоко скоординированной последовательности событий, в которой клеточные, растворимые факторы и компоненты матрицы действуют совместно, чтобы вылечить повреждение. Реакция в виде заживления может быть описана как протекающая в четырех широких пересекающихся фазах: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Многие факторы роста и цитокины высвобождаются в области раны, чтобы инициировать и способствовать процессам заживления раны.

При ранении поврежденные кровеносные сосуды активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты играют ключевую роль в последующих процессах восстановления, высвобождая биоактивные медиаторы, чтобы индуцировать пролиферацию клеток, миграцию клеток, свертывание крови и ангиогенез. LPA является одним из таких медиаторов, которая высвобождается из активированных тромбоцитов; это вызывает агрегацию тромбоцитов наряду с митогенными/миграционными эффектами на окружающие клетки, такие как эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц, фибробласты и кератиноциты.

Местное применение LPA к кожным ранам у мышей способствует процессам репарации (закрытию раны и увеличению толщины неэпителия) за счет увеличения пролиферации/миграции клеток, не вызывая вторичное воспаление.

Активация дермальных фибробластов факторами роста и цитокинами приводит к их последующей миграции от краев раны во временный матрикс, образованный фибриновым сгустком, после чего фибробласты пролиферируют и начинают восстанавливать дерму, секретируя и организуя характерный кожный внеклеточный матрикс (ECM). Увеличивающееся количество фибробластов в ране и непрерывное отложение ECM усиливают жесткость матрицы путем приложения малых стягивающих сил к вновь образованной грануляционной ткани. Увеличение механического напряжения в сочетании с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) индуцирует экспрессию  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) и последующее превращение фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты способствуют ремоделированию грануляционной ткани посредством сокращения миофибробластов и продукции компонентов ECM.

LPA регулирует многие функции фибробластов, играющие важную роль в заживлении ран, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сокращение. Пролиферация фибробластов в заживлении ран необходима для заполнения открытой раны. Напротив, фиброз характеризуется интенсивной пролиферацией и накоплением миофибробластов, которые активно синтезируют ECM и провоспалительные цитокины. LPA может либо увеличивать, либо подавлять пролиферацию клеток различных типов, играющих важную роль в заживлении ран, таких как эпителиальные и эндотелиальные клетки (EC), макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Роль LPA<sub>1</sub> в LPA-индуцированной пролиферации была обнаружена благодаря наблюдению того, что LPA-стимулированная пролиферация фибробластов, выделенных у мышей, лишенных рецептора LPA<sub>1</sub>, была ослаблена (Mills et al., Nat. Rev. Cancer, 2003; 3:582-591). LPA вызывает изменения в цитоскелете, которые являются неотъемлемой частью адгезии, миграции, дифференцировки и сокращения фибробластов.

Фиброз.

Повреждение ткани инициирует комплексные серии ответов организма на заживление раны; в случае успеха такие ответы восстанавливают структуру и функции нормальной ткани. В противном случае эти ответы могут привести к фиброзу ткани и потере функции.

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

Множество мышечных дистрофий характеризуются прогрессирующей слабостью и истощением мускулатуры, а также обширным фиброзом. Было показано, что обработка LPA культивированных миоцитов вызывает значительную экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF). CTGF впоследствии индуцирует экспрессию коллагена, фибронектина и интегрина, и вызывает дедифференцировку этих миоцитов. Обработка с помощью LPA различных типов клеток вызывает воспроизводимый и высокий уровень индукции CTGF (J.P. Pradere, et al., LPA<sub>1</sub> receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007), 3110-3118; N. Wiedmaier, et al., Int. J. Med. Microbiol.; 298(3-4):231-43, 2008). CTGF является профибротическим цитокином, передающим сигналы даунстрим и параллельно



с TGF $\beta$ .

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

LPA связана с прогрессированием фиброза печени. *In vitro* LPA вызывает пролиферацию звездчатых клеток и гепатоцитов. Эти активированные клетки являются основным типом клеток, ответственных за накопление ECM в печени. Кроме того, уровни LPA в плазме возрастают во время CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени у грызунов или при фиброзе печени, вызванном вирусом гепатита C, 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 концентраций фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у кроликов и грызунов, которым вводили блеомицин (K. Kuroda, et al., *Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis*, *Inhal. Toxicol.* 18 (2006), 389-393; K. Yasuda, et al., *Lung* 172 (1994), 91-102).

LPA связана с заболеваниями сердца и ремоделированием миокарда. Уровни LPA в сыворотке повышаются после инфаркта миокарда у пациентов, и LPA стимулирует пролиферацию фибробластов сердца крыс и выработку коллагена (Chen et al. *FEBS Lett.* 2006 Aug 21; 580(19):4737-45).

Фиброз легких.

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

LPA является важным медиатором рекрутирования фибробластов при фиброзе легких. LPA и LPA<sub>1</sub> играют ключевые патогенетические роли в легочном фиброзе. Хемоаттрактантная активность фибробластов играет важную роль в легких у пациентов с легочным фиброзом. Профибротические эффекты стимуляции LPA<sub>1</sub>-рецептора объясняются LPA<sub>1</sub>-рецептор-опосредованным просачиванием сосудов и усиленным рекрутированием фибробластов, обоих профибротических событий. Путь LPA-LPA<sub>1</sub> играет роль в опосредованной миграции фибробластов и просачивании жидкости через сосуды в IPF. В итоге это приводит к аберрантному процессу заживления, который характеризует такое фибротическое состояние.

Рецептор LPA<sub>1</sub> является рецептором LPA, наиболее высоко экспрессируемым на фибробластах, полученных от пациентов с IPF. Кроме того, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BAL), полученная от пациентов с IPF, индуцировала хемотаксис человеческих эмбриональных фибробластов легких, который блокировался антагонистом рецепторов LPA<sub>1</sub>-LPA<sub>3</sub> двойного действия Ki16425. В экспериментальной мышинной модели с блеомицин-индуцированным повреждением легких было показано, что уровни LPA были высокими в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с не подвергнутыми воздействию контролями. Мыши, нокаутированные по LPA<sub>1</sub>, защищены от фиброза после индукции блеомицином с уменьшенным накоплением фибробластов и просачиванием жидкости через сосуды. У субъектов-людей с IPF высокие уровни LPA наблюдались в образцах бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с контрольными образцами, полученными от здоровых субъектов. Повышенная хемотаксическая активность фибробластов в этих образцах была ингибирована Ki16425, что указывает на то, что миграция фибробластов опосредована путем LPA-рецептор(ы) LPA (Tager et al. *Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

Путь LPA-LPA<sub>1</sub> имеет решающее значение для рекрутирования фибробластов и просачивания жидкости через сосуды при фиброзе легких.

Активация латентного TGF $\beta$  интегрином  $\alpha$ v $\beta$ 6 играет критическую роль в развитии повреждения легких и фиброза (Munger et al. *Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA вызывает  $\alpha$ v $\beta$ 6-опосредованную активацию TGF $\beta$  на эпителиальных клетках легких человека (Xu et al. *Am. J. Pathology*, 2009, 174, 1264-1279). LPA-индуцированная  $\alpha$ v $\beta$ 6-опосредованная активация TGF $\beta$  опосредована рецептором LPA<sub>2</sub>. Экспрессия рецептора LPA<sub>2</sub> увеличивается в эпителиальных клетках и мезенхимных клетках в областях фиброза легкого у пациентов с IPF по сравнению с нормальной тканью легких человека. Путь LPA-LPA<sub>2</sub> способствует активации пути TGF $\beta$  при легочном фиброзе. В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют LPA<sub>2</sub>, показывают эффективность в лечении легочного фиброза. В некоторых вариантах осуществления соединения, которые ингибируют как LPA<sub>1</sub>, так и LPA<sub>2</sub>, показывают улучшенную эффективность в лечении легочного фиброза по сравнению с соединениями, которые ингибируют только LPA<sub>1</sub> или LPA<sub>2</sub>.

Было показано, что антагонист LPA<sub>1</sub> BMS-986020 значительно снижает показатель FVC (форсированная жизненная емкость легких) в 26-недельном клиническом исследовании у пациентов с IPF (Palmer et al., *Chest*, 2018, 154, 1061-1069).

Фиброз почек.

LPA и LPA<sub>1</sub> вовлечены в этиологию фиброза почки. LPA оказывает влияние как на пролиферацию, так и на сокращение клубочковых мезангиальных клеток и, таким образом, участвует в пролиферативном гломерулонефрите (C.N. Inoue, et al., *Clin. Sci. (Colch.)* 1999, 96, 431-436). На животной модели по-

чечного фиброза [односторонняя обструкция мочеточника (UUO)] было обнаружено, что почечные рецепторы LPA экспрессируются в базальных условиях с порядком экспрессии  $LPA_2 > LPA_3 = LPA_1 >> LPA_4$ . Эта модель ускоренно имитирует развитие почечного фиброза, включая воспаление почек, активацию фибробластов и накопление компонентов внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции. UUO значительно индуцировала экспрессию  $LPA_1$ -рецептора. Это происходило параллельно с продукцией LPA в почках (увеличение в 3,3 раза) в кондиционированной среде от почечных эксплантов. У противоположных боковых почек не было значительных изменений в высвобождении LPA и экспрессии  $LPA$ -рецепторов. Это свидетельствует о том, что предварительное условие для действия LPA при фиброзе выполнено: продуцирование лиганда (LPA) и индукция одного из его рецепторов (рецептор  $LPA_1$ ) (J.P. Pradere et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1781, 582-587).

У мышей, у которых нокаутирован рецептор  $LPA_1$  ( $LPA_1^{-/-}$ ), развитие почечного фиброза значительно ослаблено. Мыши UUO, обработанные антагонистом рецептора LPA Ki16425, имели близкое сходство с профилем мышей  $LPA_1^{-/-}$ .

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

Обработка LPA мышшиной эпителиальной почечной клеточной линии, MCT, вызывала быстрое увеличение экспрессии профибротического цитокина CTGF. CTGF играет решающую роль в UUO-индуцированном тубулоинтерстициальном фиброзе (TIF) и участвует в профибротической активности TGF $\beta$ . Эта индукция была почти полностью подавлена путем совместного лечения антагонистом рецептора LPA Ki16425. В одном аспекте профибротическая активность LPA в почках является результатом прямого действия LPA на клетки почек, включая индукцию CTGF.

#### Фиброз печени.

LPA вовлечена в заболевания печени и фиброз. Уровни LPA в плазме и аутоаксина в сыворотке (фермент, ответственный за продукцию LPA) повышены у пациентов с гепатитом и у животных моделей с повреждениями печени в корреляции с развивающимся фиброзом. LPA также регулирует функцию клеток печени. Рецепторы  $LPA_1$  и  $LPA_2$  экспрессируются звездчатыми клетками печени мыши, и LPA стимулирует миграцию миофибробластов печени.

#### Фиброз глаз.

LPA вовлечена в заживлении ран глаз. Рецепторы  $LPA_1$  и  $LPA_3$  обнаруживаются в нормальных эпителиальных клетках, кератоцитах и эндотелиальных клетках роговицы кролика, и экспрессия  $LPA_1$  и  $LPA_3$  увеличена в эпителиальных клетках роговицы после травмы.

LPA и его гомологи присутствуют во внутриглазной и слезной жидкости глаза кролика, и их уровни превышены в модели травмы роговицы у кролика.

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

#### Фиброз сердца.

LPA вовлечена в инфаркт миокарда и фиброз сердца. Уровни LPA в сыворотке повышены у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (МИ), и LPA стимулирует пролиферацию и продукцию коллагена (фиброз) фибробластами сердца крысы. Оба рецептора  $LPA_1$  и  $LPA_3$  экспрессируются на высоком уровне в сердечной ткани человека.

#### Лечение фиброза.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или предупреждения фиброза у млекопитающего. В другом аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения фиброза органа или ткани у млекопитающего. В одном аспекте предлагается способ предупреждения возникновения состояния фиброза у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему, имеющему риск развития одного или нескольких состояний фиброза, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте млекопитающее подвергалось воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск развития фиброза органа или ткани. В другом аспекте млекопитающее подвергалось одному или нескольким условиям окружающей среды, которые, как известно, увеличивают риск развития фиброза легких, печени или почек. В одном аспекте млекопитающее имеет генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему для предупреждения или сведения к минимуму рубцевания после повреждения. В одном аспекте повреждение включает хирургическое вмешательство.

Термины "фиброз" или "фиброзное нарушение", используемые в настоящем документе, относятся к состояниям, которые связаны с ненормальным накоплением клеток, и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или увеличенным рекрутированием фибробластов, и включают, но без ограничения, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкие, плевральные ткани, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, опорно-двигательный аппарат и желудочно-кишечный тракт.

Примеры заболеваний, нарушений или состояний, в которые вовлечен фиброз, включают, но без ограничения, заболевания легких, связанные с фиброзом, например идиопатический легочный фиброз, фиброз легких, вторичный к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия, волчанка, криптогенный фиброзирующий альвеолит, радиационно-индуцированный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), хроническая астма, силикоз, асбестиндуцированный легочный фиброз или плевральный фиброз, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс (в том числе вызванный бактериальной пневмонией, травмой, вирусной пневмонией, вентилятором, нелегочным сепсисом и аспирацией); хронические нефропатии, связанные с травмой/фиброзом (фиброзом почек), например гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, диабет, гломерулярный нефрит, очаговый сегментарный гломерулярный склероз, IgA нефропатия, гипертензия, аллотрансплантат и синдром Альпорта; кишечный фиброз, например склеродермия и радиационно-индуцированный фиброз кишечника; фиброз печени, например цирроз печени, алкоголь-индуцированный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), травмы желчных протоков, первичный билиарный цирроз, инфекция или фиброз печени, вызванный вирусом (например, хронический гепатит C), и аутоиммунный гепатит; фиброз головы и шеи, например, вызванный облучением; рубцевание роговицы, например, LASIK (лазерный *in situ* кератомилез), трансплантат роговицы и трабекулэктомия; гипертрофическое рубцевание и келоиды, например, вызванные ожогом 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.

В одном аспекте млекопитающему, страдающему от одного из следующих неограничивающих типичных заболеваний, нарушений или состояний, будет полезна терапия соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью: атеросклероз, тромбоз, заболевание сердца, васкулит, образование рубцовой ткани, рестеноз, флебит, COPD (хроническое обструктивное заболевание легких), легочная гипертензия, легочный фиброз, воспаление легких, спайки кишечника, фиброз мочевого пузыря и цистит, фиброз носовых проходов, синусит, воспаление, опосредованное нейтрофилами, и фиброз, опосредованный фибробластами.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему с фиброзом органа или ткани, или с предрасположенностью к развитию фиброза органа или ткани, вместе с одним или несколькими другими агентами, которые применяют для лечения фиброза. В одном аспекте один или несколько агентов включают кортикостероиды. В одном аспекте один или несколько агентов включают иммунодепрессанты. В одном аспекте один или несколько агентов включают антагонисты В-клеток. В одном аспекте один или несколько агентов включают утероглобин.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения дерматологических нарушений у млекопитающего. Используемый в настоящем документе термин "дерматологическое нарушение" относится к кожному заболеванию. Такие дерматологические нарушения включают, но без ограничения, пролиферативные или воспалительные нарушения кожи, такие как атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагенозы, псориаз, склеродерму, псориазные поражения, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, розацеа, заживление ран, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоиды, болезнь Кавасаки, розацеа, синдром Шегрена-Ларссона, крапивницу. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения системного склероза.

Боль.

Поскольку LPA высвобождается при повреждении ткани, LPA<sub>1</sub> играет важную роль в инициировании невропатической боли. LPA<sub>1</sub>, в отличие от LPA<sub>2</sub> или LPA<sub>3</sub>, экспрессируется как в ганглиях дорсальных корешков (DRG), так и в нейронах дорсальных корешков. Используя антисмысловой олигонуклеотид (AS-ODN) для LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>1</sub>-нуль-мышей, было обнаружено, что LPA-индуцированная механическая аллодиния и гипералгезия опосредована LPA<sub>1</sub>-зависимым образом. LPA<sub>1</sub> и даунстрим активация Rho-ROCK играют роль в инициировании передачи сигналов невропатической боли. Предварительная обработка экзоферментом *Clostridium botulinum* C3 (BoTXC3, ингибитор Rho) или Y-27632 (ингибитор ROCK) полностью устраняла аллодинию и гипералгезию у мышей с повреждением нерва. LPA также индуцировала демиелинизацию заднего корешка, которая была предотвращена с помощью BoTXC3. Демиелинизация заднего корешка, вызванная травмой, не наблюдалась у LPA<sub>1</sub>-нуль-мышей или у мышей дикого типа, которым инъецировали AS-ODN. Передача сигналов LPA, по-видимому, индуцирует важные маркеры невропатической боли, такие как протеинкиназа C $\gamma$  (PKC $\gamma$ ) и субъединица  $\alpha 2\delta 1$  потенциал-управляемых кальциевых каналов (Ca $\alpha 2\delta 1$ ), зависимым от LPA<sub>1</sub> и Rho образом (M. Inoue, et al., Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.* 10 (2004), 712-718).

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения боли у млекопитающего. В одном аспекте боль представляет собой острую боль или хроническую боль. В другом аспекте боль представляет собой невропатическую боль.

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

Рак.

Сигнальный путь рецептора лизофосфолипидов играет роль в этиологии рака. Лизофосфатидная кислота (LPA) и ее G-белок-связанные рецепторы (GPCR) LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и/или LPA<sub>3</sub> участвуют в развитии различных типов рака. Инициирование, прогрессирование и метастазирование рака включают несколько одновременных и последовательных процессов, включая клеточную пролиферацию и рост, выживаемость и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение чужеродных клеток в определенные клеточные слои и/или органы, и стимулирование ангиогенеза. Контроль каждого из этих процессов с помощью передачи сигналов LPA в физиологических и патофизиологических условиях подчеркивает потенциальную терапевтическую полезность модулирования путей передачи сигналов LPA для лечения рака, особенно на уровне рецепторов LPA или ATX/lysoPLD. Аутоаксин (ATX) представляет собой прометастатический фермент, первоначально выделенный из кондиционированной среды клеток меланомы человека, который стимулирует множество биологических активностей, включая ангиогенез и стимулирование клеточного роста, миграции, выживаемости и дифференцировки посредством продуцирования LPA (Mol. Cancer Ther., 2008; 7(10):3352-62).

LPA передает сигналы через собственные GPCR, что приводит к активации множества даунстрим эффекторных путей. Такие даунстрим эффекторные пути играют роль в раке. LPA и его GPCR связаны с раком через основные онкогенные сигнальные пути.

LPA способствует онкогенезу путем увеличения подвижности и инвазивности клеток. LPA вовлечена в инициирование или прогрессирование рака яичника. LPA присутствует в значительных концентрациях (2-80 мкМ) в асцитической жидкости у пациентов с раком яичника. Раковые клетки яичника конститутивно продуцируют повышенные количества LPA по сравнению с нормальными эпителиальными клетками на поверхности яичников, предшественниками эпителиального рака яичника. Повышенные уровни LPA также обнаружены в плазме от пациентов с ранней стадией рака яичников по сравнению с контролями. Рецепторы LPA (LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub>) также избыточно экспрессируются в клетках рака яичника по сравнению с нормальными эпителиальными клетками на поверхности яичников. LPA стимулирует экспрессию Sox-2 посредством транскрипционной активации и посттранскрипционного усиления мРНК Sox-2 в клетках рака яичников. Простагландины, продуцируемые Sox-2, вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, и фармакологическое ингибирование активности Sox-2 снижает развитие рака толстой кишки и уменьшает размер и количество аденом у пациентов с семейным аденоматозным полипозом. LPA также участвует в инициировании 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 и миграцию, и инвазию клеточных линий рака поджелудочной железы: антагонист LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> (Ki16425) и LPA<sub>1</sub>-специфичные мРНК эффективно блокировали *in vitro* миграцию в ответ на LPA и перитонеальную жидкость (асцит) от пациентов с раком поджелудочной железы; кроме того, Ki16425 блокировал активность LPA-индуцированной и асцит-индуцированной миграции сильно перитонеальных метастазов клеточной линии рака поджелудочной железы (Yamada et al., J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004).

Линии клеток колоректальной карциномы характеризуются значительной экспрессией мРНК LPA<sub>1</sub>, и LPA индуцирует миграцию данных клеток и продукцию ангиогенных факторов. Сверхэкспрессия рецепторов LPA играет важную роль в патогенезе рака щитовидной железы. Впервые LPA<sub>3</sub> клонировали из клеток рака предстательной железы, что согласуется со способностью LPA индуцировать аутокринную пролиферацию клеток рака предстательной железы.

LPA играет стимулирующую роль в прогрессировании многих типов рака. LPA продуцируется линиями клеток рака предстательной железы и индуцирует пролиферацию данных клеток. LPA индуцирует через LPA<sub>1</sub>-путь передачи сигнала пролиферацию, миграцию, адгезию клеток карциномы толстой кишки человека клеточной линии DLD1, а также секрецию ангиогенных факторов данными клетками. В других линиях клеток карциномы толстой кишки человека (HT29 и WiDR) LPA повышает клеточную пролиферацию и секрецию ангиогенных факторов. В других линиях клеток рака толстой кишки активация рецепторов LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> вызывает клеточную пролиферацию. Генетические или фармакологические манипуляции с метаболизмом LPA, специфическая блокада передачи сигналов рецептора и/или ингибирование даунстрим путей передачи сигнала представляют подходы к терапии рака.

Сообщалось, что LPA и другие фосфолипиды стимулируют экспрессию интерлейкина-8 (IL-8) в клеточных линиях рака яичников. В некоторых вариантах осуществления высокие концентрации IL-8 при раке яичника коррелируют со слабым начальным ответом на химиотерапию и, соответственно, сла-

бым прогнозом. В моделях животных экспрессия IL-8 и других факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), связана с повышенной онкогенностью, образованием асцитов, ангиогенезом и инвазивностью раковых клеток яичников. В некоторых аспектах IL-8 является важным модулятором прогрессирования рака, лекарственной устойчивости и прогноза при раке яичников. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) ингибирует или уменьшает экспрессию IL-8 в клеточных линиях рака яичников.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении рака. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении злокачественного и доброкачественного пролиферативного заболевания. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для предупреждения или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастаз карцином, плевральной мезотелиомы (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99(8), 1603-1610) или перитонеальной мезотелиомы, раковой боли, костных метастаз (Boucharaba et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103(25), 9643-9648). В одном аспекте предлагается способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и второго терапевтического агента, где второй терапевтический агент является противораковым агентом.

Используемый в настоящем документе термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Типы рака включают, но без ограничения, солидные опухоли (такие как солидные опухоли мочевого пузыря, пищеварительного тракта, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкоз) на любой стадии заболевания с метастазами или без метастазов.

Дополнительные неограничивающие примеры рака включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального прохода, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, опухоли семейства саркомы Юинга, рак глаз, ретинобластому, рак желчного пузыря, гастральный рак (желудка), желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), опухоль стромальных клеток желудочно-кишечного тракта, опухоль зародышевых клеток, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток (эндокринной поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак полости рта, хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, неоплазию плазматическими клетками/множественную миелому, плевроролечную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак (почки), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, опухоли семейства саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, желудка (гастральный), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, рак гортани, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильямса.

Повышенные концентрации LPA и везикул в асцитах большого яичника и в выпотах при раке молочной железы указывают на то, что она может быть 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 стабильно более высокие в образцах асцитов, чем в соответствующих образцах плазмы.

Респираторные и аллергические нарушения.

В одном аспекте LPA вносит вклад в патогенез респираторных заболеваний. В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой астму. Провоспалительные эффекты LPA включают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладкомышечных клеток и высвобождение цитокинов из дендритных клеток. Гладкомышечные клетки дыхательных путей, эпителиальные клетки и фибробласты легких, все демонстрируют ответы на LPA. LPA вызывает секрецию IL-8 бронхиальными эпителиальными клетками человека. IL-8 обнаруживается в повышенных концентрациях в жидкостях BAL пациентов с астмой, хронической обструктивной болезнью легких, легочным саркоидозом и острым респираторным дистресс-синдромом, и IL-8, как было показано, обостряет воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей у астматиков. Для всех рецепторов LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> было показано, что они вносят вклад в LPA-индуцированную продукцию IL-8. Исследования, клонирующие множественные GPCR, которые активируются LPA, позволили продемонстрировать присутствие мРНК для LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> в легких (J.J.A. Contos, et al., *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

Высвобождение LPA из тромбоцитов, активированных в участке повреждения, и ее способность стимулировать пролиферацию и сокращение фибробластов являются особенностями LPA как медиатора заживления раны. В контексте заболевания дыхательных путей астма является воспалительным заболеванием, при котором ненадлежащие процессы "восстановления" дыхательных путей приводят к структурному "ремоделированию" дыхательных путей. При астме клетки дыхательных путей подвергаются постоянным травмам из-за различных воздействий, включая аллергены, загрязнители, другие вдыхаемые вещества окружающей среды, бактерии и вирусы, что приводит к хроническому воспалению, которое характерно для астмы.

В одном аспекте у индивидуума, страдающего астмой, высвобождение медиаторов нормального восстановления, включая LPA, ненормально увеличено или действия медиаторов восстановления ненадлежащим образом продлены, что приводит к неадекватному ремоделированию дыхательных путей. Основные структурные особенности ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемые при астме, включают утолщенную ретикулярную пластинку (*lamina reticularis*) (базальную мембраноподобную структуру непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), увеличенное количество и активацию миофибробластов, утолщение слоя гладких мышц, увеличение количества слизистых желез и выделения слизи, и изменения в соединительной ткани и капиллярном русле по всей стенке дыхательных путей. В одном аспекте LPA способствует этим структурным изменениям в дыхательных путях. В одном аспекте LPA участвует в острой гиперреактивности дыхательных путей при астме. Просвет ремоделированного астматического дыхательного пути более узкий из-за утолщения стенки дыхательного пути, тем самым уменьшая поток воздуха. В одном аспекте LPA способствует долгосрочному структурному ремоделированию и острой гиперреактивности астматических дыхательных путей. В одном аспекте LPA способствует гиперреактивности, которая является основной особенностью острых обострений астмы.

В дополнение к клеточным ответам, опосредованным LPA, несколько компонентов сигнального пути LPA, приводящих к этим ответам, имеют отношение к астме. Повышающая регуляция рецептора EGF индуцирована LPA и также наблюдается в астматических дыхательных путях (M. Amishima, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907-1912, 1998). Хроническое воспаление способствует возникновению астмы, и известно, что несколько факторов транскрипции, которые активируются LPA, участвуют в воспалении (Ediger et al., *Eur. Respir. J.* 21:759-769, 2003).

В одном аспекте пролиферация и сокращение фибробластов, и секреция внеклеточного матрикса, стимулируемая LPA, способствует фибропролиферативным признакам других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиолярный фиброз, присутствующий при хроническом бронхите, эмфиземе и интерстициальном заболевании легких. Эмфизема также связана с легким фиброзом альвеолярной стенки, признаком, который, как полагают, представляет собой попытку восстановить альвеолярное повреждение. В другом аспекте LPA играет роль в фиброзных интерстициальных заболеваниях легких и облитерирующем бронхиолите, где повышены как коллаген, так и миофибробласты. В другом аспекте LPA участвует в нескольких из различных синдромов, которые представляют собой хроническую обструктивную болезнь легких.

Введение LPA *in vivo* вызывает гиперчувствительность дыхательных путей, расчесывание в ответ на зуд, инфильтрацию и активацию эозинофилов и нейтрофилов, ремоделирование сосудов и ноцицептивные флексорные ответы. LPA также индуцирует высвобождение гистаминов мышинными и крысиными тучными клетками. При острой аллергической реакции гистамин вызывает различные реакции, такие как сокращение гладких мышц, экссудацию плазмы и образование слизи. Экссудация плазмы является важной в дыхательных путях, потому что утечка и последующий отек стенки дыхательных путей способствуют развитию гиперчувствительности дыхательных путей. Экссудация плазмы прогрессирует до отека конъюнктивы при глазном аллергическом расстройстве и заложенности носа при аллергическом рините (Hashimoto et al., *J. Pharmacol. Sci.* 100, 82-87, 2006). В одном аспекте экссудация плазмы, вызван-

ная LPA, опосредуется высвобождением гистамина из тучных клеток через один или несколько рецепторов LPA. В одном аспекте рецептор(ы) LPA включают LPA<sub>1</sub> и/или LPA<sub>3</sub>. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении различных аллергических заболеваний у млекопитающих. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении респираторных заболеваний, нарушений или состояний у млекопитающих. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении астмы у млекопитающих. В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении хронической астмы у млекопитающих.

Используемый в настоящем документе термин "респираторное заболевание" относится к заболеваниям органов, которые участвуют в дыхании, таких как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, соответствующие мышцы (например, диафрагма и межреберные кости) и нервы. Респираторные заболевания включают, но без ограничения, астму, респираторный дистресс-синдром у взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспириновую чувствительную астму, астму, вызванную физическими упражнениями, изокапническая гипервентиляцию, астму, начавшуюся в детстве, астму, начавшуюся во взрослом возрасте, кашлевую астму, профессиональную астму, устойчивую к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз и гипоксию.

Используемый в настоящем документе термин "астма" относится к любому нарушению легких, характеризующемуся изменениями в потоке легочного газа, связанными с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренняя, внешняя или обе; аллергическая или неаллергическая). Термин "астма" может быть использован с одним или несколькими прилагательными для указания причины.

В одном аспекте в настоящем документе предлагается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении или предупреждении хронической обструктивной болезни легких у млекопитающего, включающее введение млекопитающему по меньшей мере один раз эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких включает, но без ограничения, хронический бронхит или эмфизему легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легкого и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз.

#### Нервная система.

Нервная система является основным локусом для экспрессии LPA<sub>1</sub>; там она пространственно и временно регулируется на протяжении всего развития мозга. Олигодендроциты, миелинизирующие клетки в центральной нервной системе (CNS), экспрессируют LPA<sub>1</sub> у млекопитающих. Кроме того, шванновские клетки, миелинизирующие клетки периферической нервной системы, также экспрессируют LPA<sub>1</sub>, который участвует в регуляции выживаемости и морфологии шванновских клеток. Эти наблюдения определяют важные функции для рецептор-опосредованной передачи сигналов LPA в нейрогенезе, выживаемости клеток и миелинизации.

Подвергание клеточных линий периферической нервной системы воздействию LPA приводит к быстрой ретракции их процессов, что приводит к округлению клеток, которое отчасти опосредовано полимеризацией актинового цитоскелета. В одном аспекте LPA вызывает нейрональную дегенерацию в патологических условиях, когда гематоэнцефалический барьер поврежден и компоненты сыворотки проникают в головной мозг (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:203-10, 1995). Иммутизированные клеточные линии нейробластов CNS из коры головного мозга также демонстрируют ответные реакции ретракции на воздействие LPA посредством активации Rho и актомиозиновых взаимодействий. В одном аспекте LPA связана с постишемическим нейрональным повреждением (*J. Neurochem.* 61, 340, 1993; *J. Neurochem.* 70:66, 1998).

В одном аспекте предлагается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении расстройства нервной системы у млекопитающего. Термин "расстройство нервной системы" в контексте настоящего описания относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, но без ограничения, болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, церебральную ишемию, инсульт, рассеянный склероз, невропатии, болезнь Паркинсона, состояния после тупой или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или ствола головного мозга), а также неврологические аспекты нарушений, такие как дегенеративное заболевание позвоночника и ишиалгия.

В одном аспекте предлагается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении расстройства CNS у млекопитающего. Расстройства CNS включают, но без ограничения, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, ишемию головного мозга, ишемию сетчатки, когнитивную дисфункцию после операции, мигрень, периферическую невропатию/невропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек головного

мозга и травму головы.

Сердечно-сосудистые нарушения.

Сердечно-сосудистые фенотипы, наблюдаемые после целевой делеции лизофосфолипидных рецепторов, показывают важную роль передачи сигналов лизофосфолипидов в развитии и созревании кровеносных сосудов, образовании атеросклеротических бляшек и поддержании сердечного ритма (Ishii, I. et al., *Annu. Rev. Biochem.* 73, 321-354, 2004). Ангиогенез, формирование новых капиллярных сетей из уже существующей сосудистой системы, в норме запускается при заживлении ран, росте тканей и миокардиальном ангиогенезе после ишемического повреждения. Пептидные факторы роста (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) и лизофосфолипиды контролируют согласованную пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и сборку сосудистых эндотелиальных клеток (VEC) и окружающих сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC). В одном аспекте дисрегуляция процессов, опосредующих ангиогенез, приводит к развитию атеросклероза, гипертензии, росту опухоли, ревматоидному артриту и диабетической ретинопатии (Osborne, N. and Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23-43, 2003).

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

LPA способствует как ранней фазе (дисфункция барьера и адгезия моноцитов эндотелия), так и поздней фазе (активация тромбоцитов и внутриартериальное образование тромба) атеросклероза, в дополнение к его общему прогрессированию. На ранней стадии LPA из многочисленных источников накапливается в очагах поражения и активирует родственные ему GPCR (LPA1 и LPA3), экспрессируемые на тромбоцитах (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204-215, 2002; Rother, E. et al. *Circulation*, 108, 741-747, 2003). Это вызывает изменение формы тромбоцитов и агрегацию, что приводит к образованию внутриартериального тромба и, возможно, инфаркту миокарда и инсульту. В поддержку своей атерогенной активности LPA также может быть митогеном и мотогоном для VSMC и активатором эндотелиальных клеток и макрофагов. В одном аспекте млекопитающие с сердечно-сосудистыми заболеваниями выигрывают от антагонистов рецептора LPA, которые предотвращают образование бляшек тромба и неоинтимы.

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

Используемый в настоящем документе термин "сердечно-сосудистое заболевание" относится к заболеваниям, затрагивающим сердце или кровеносные сосуды или к обоим, включая, но без ограничения: аритмию (предсердную или желудочковую, или обе); атеросклероз и его осложнения; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит, инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертензию, порок клапана сердца, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление; шок; вазоконстрикцию (включая вазоконстрикцию, ассоциированную с мигренью); сосудистые нарушения, воспаление, недостаточность, ограниченные одним органом или тканью.

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

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

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

В одном аспекте в настоящем документе предлагаются способы снижения или предупреждения повышения кровяного давления у млекопитающего, включающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Воспаление.

Было показано, что LPA регулирует иммунологические реакции путем модулирования активно-



сти/функций иммунных клеток, таких как Т-/В-лимфоциты и макрофаги. В активированных Т-клетках LPA активирует продукцию IL-2/пролиферацию клеток посредством LPA<sub>1</sub> (Gardell et al., *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 No.2 February 2006). Экспрессия LPA-индуцированных генов воспалительного ответа опосредуется LPA<sub>1</sub> и LPA<sub>3</sub> (*Biochem Biophys Res Commun.* 363(4): 1001-8, 2007). Кроме того, LPA модулирует хемотаксис воспалительных клеток (*Biochem Biophys Res Commun.*, 1993, 15; 193(2), 497). Пролиферативная и цитокин-секретирующая активность в ответ на LPA иммунных клеток (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), агрегационная активность тромбоцитов в ответ на LPA, ускорение миграционной активности в моноцитах, активация NF-κB в фибробластах, усиление связывания фибронектина с клеточной поверхностью и т.п. являются известными. Таким образом, LPA связана с различными воспалительными/иммунными заболеваниями.

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

Примеры воспалительных/иммунных нарушений включают псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительное заболевание мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, аллогенную или ксеногенную трансплантацию (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей) отторжение трансплантата, реакцию "трансплантат против хозяина", красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению гравис, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

Другие заболевания, нарушения или состояния.

В соответствии с одним из аспектов предлагаются способы лечения, предупреждения, преломления тенденции, остановки или замедления прогрессирования клинически выраженных LPA-зависимых или LPA-опосредованных заболеваний или состояний или лечения симптомов, ассоциированных или связанных с LPA-зависимыми или LPA-опосредованными заболеваниями или состояниями, путем введения млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект уже имеет LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние на момент введения или подвержен риску развития LPA-зависимого или LPA-опосредованного заболевания или состояния.

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

В одном аспекте LPA оказывает сокращающее действие на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, выделенные из мочевого пузыря, и способствует росту эпителиальных клеток, происходящих из предстательной железы (*J. Urology*, 1999, 162, 1779-1784; *J. Urology*, 2000, 163, 1027-1032). В другом аспекте LPA сжимает мочевыводящие пути и предстательную железу *in vitro* и увеличивает внутриуретральное давление *in vivo* (WO 02/062389).

В некоторых аспектах предлагаются способы предупреждения или лечения рекрутинга эозинофилов и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или Т-клеток, включающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах предлагаются способы лечения цистита, в том числе, например, интерстициального цистита, включающие по меньшей мере однократное введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с одним из аспектов способы, описанные в настоящем документе, включают установление диагноза или установление факта, имеется ли у пациента LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и определение, присутствует ли или нет положительный результат в ответ на данное лечение.

В одном аспекте в настоящем документе предлагаются соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически приемлемые

сольваты, которые являются антагонистами LPA<sub>1</sub> и применяются для лечения пациентов, страдающих одним или несколькими LPA-зависимыми или LPA-опосредованными состояниями или заболеваниями, включая, но без ограничения, фиброз легких, фиброз почки, фиброз печени, рубцевание, астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких, артрит, аллергию, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, респираторный дистресс-синдром у взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт, рак, боль, пролиферативные нарушения и воспалительные состояния. В некоторых вариантах осуществления LPA-зависимые состояния или заболевания включают состояния или заболевания, при которых присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

В любом из вышеупомянутых аспектов LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания или состояния включают, но без ограничения, фиброз органа, астму, аллергические нарушения, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, фиброз легких или плевры, перитонеальный фиброз, артрит, аллергию, рак, сердечно-сосудистые заболевания, респираторный дистресс-синдром у взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, инсульт и рак.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для улучшения чувствительности роговицы, сниженной в результате операций на роговице, таких как лазерный *in situ* кератомилез (LASIK), или в результате удаления катаракты, для улучшения чувствительности роговицы, сниженной в результате дегенерации роговицы, и для лечения симптома сухого глаза, вызванного теми же причинами.

В одном аспекте в настоящем документе предлагается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения воспалительного заболевания глаз и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита у млекопитающего, включающее по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения болезни Шегрена или воспалительного заболевания, сопровождающегося сухостью глаз, у млекопитающего, включающему по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

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

В одном аспекте LPA-рецепторы (например, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>3</sub>) вносят вклад в патогенез ревматоидного артрита (Zhao et al., *Mol. Pharmacol.*, 2008, 73(2), 587-600). В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения ревматоидного артрита у млекопитающего, включающему по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте LPA-рецепторы (например, LPA<sub>1</sub>) вносят вклад в липогенез. (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p. 14656). В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для стимулирования образования жировой ткани у млекопитающего, включающему по меньшей мере однократное введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

(a) Анализы *in vitro*.

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

Клетки яичника китайского хомяка, сверхэкспрессирующие LPA<sub>1</sub> человека, высевали на ночь (15000 клеток/лунку) в покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты (Greiner bio-one, номер по каталогу 781946) в среде DMEM/F12 (Gibco, номер по каталогу 11039). После культивирования в течение ночи клетки нагружали красителем-индикатором кальция (AAT Bioquest Inc, номер по каталогу 34601) в течение 30 мин при 37°C. Затем клетки уравнивали до комнатной температуры в течение 30 мин перед анализом. Тестируемые соединения, солюбилизированные в DMSO, переносили в 384-луночные планшеты с несвязывающей поверхностью (Corning, номер по каталогу 3575) с использованием акустической диспенсерной станции Labcyte Echo и разбавляли буфером для анализа [1X HBSS с кальцием/магнием (Gibco, номер по каталогу 14025-092), 20 mM HEPES (Gibco, номер по каталогу 15630-080) и 0,1% BSA, не содержащий жирных кислот (Sigma, номер по каталогу A9205)] до конечной концентрации 0,5% DMSO. Разбавленные соединения добавляли к клеткам с помощью

FDSS6000 (Hamamatsu) в конечных концентрациях в диапазоне от 0,08 нМ до 5 мкМ и затем инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего добавляли LPA (Avanti Polar Lipids, номер по каталогу 857130C) в конечных концентрациях 10 нМ для стимуляции клеток. Значение  $IC_{50}$  для соединения определяли как концентрацию тестируемого соединения, которая ингибировала 50% потока кальция, индуцированного взятой в отдельности LPA. Значения  $IC_{50}$  определяли путем подгонки данных к 4-параметрическому логистическому уравнению (GraphPad Prism, San Diego CA).

(b) Анализы *in vivo*.

Проба с LPA с оценкой концентрации гистамина в плазме.

Соединение вводили перорально, р.о., мышинным самкам CD-1 за 2 ч до введения пробы с LPA. Затем мышам вводили через хвостовую вену (IV) 0,15 мл LPA в 0,1% BSA/PBS (2 мкг/мл). Ровно через 2 мин после введения LPA мышей умерщвляли путем декапитации и собирали туловищную кровь. Эти образцы совместно центрифугировали и отдельные пробы объемом 75 мкл замораживали при  $-20^{\circ}C$  до проведения анализа на гистамин.

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

Используемую в анализе LPA составляли следующим образом: LPA (1-олеоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), 857130P, Avanti Polar Lipids) готовили в 0,1% BSA/PBS в общей концентрации 2 мкг/мл. Взвешивали 13 мг LPA и добавляли 6,5 мл 0,1% BSA, перемешивали на вортексе и обрабатывали ультразвуком в течение ~1 ч до получения прозрачного раствора.

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

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

В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В одном аспекте фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, офтальмологического или ушного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу, жидкость, лекарственную форму для ингаляции, раствор назального спрея, суппозиторий, суспензию, гель, коллоид, дисперсию, суспензию, раствор, эмульсию, мазь, лосьон, глазные капли или ушные капли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, кроме того, содержит один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, выбранных из: кортикостероидов (например, дексаметазон или флутиказон), иммунодепрессантов (например, такролимус и пимекролимус), анальгетиков, противоракового агента, противовоспалительных средств, антагонистов рецептора хемокина, бронходилататоров, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы  $A_1$ , ингибиторов фосфолипазы  $A_2$  и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутоактина, антиконгестантов, антигистаминов (например, лоратадин), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противомикробных средств (например, фузидиевая кислота, в частности, для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазол, в частности, для лечения атопического дерматита), терапии анти-IgE антителами (например, омализумаб),  $\beta$ -2 адренергические агонисты (например, альбутерол или сальметерол), другие антагонисты PGD<sub>2</sub>, действующие на другие рецепторы, такие как антагонисты DP, ингибиторы PDE4 (например, циломиласт), лекарственные средства, которые модулируют выработку цитокинов, например ингибиторы TACE, лекарственные средства, которые модулируют активность цитокинов Th2 IL-4 и IL-5 (например, блокирующие моноклональные антитела и растворимые рецепторы), агонисты PPAR $\gamma$  (например, розиглитазон и пиоглитазон), ингибиторы 5-липоксигеназы (например, зилеутон).

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

приемлемой соли человеку с LPA-зависимым или LPA-опосредованным заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления человеку уже вводят один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ, кроме того, включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из: кортикостероидов (например, дексаметазона или флутиказона), иммунодепрессантов (например, такролимуса и пимекролимуса), анальгетиков, противораковых агентов, противовоспалительных агентов, антагонистов рецептора хемокина, бронхолитических средств, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст или зафирлукаст), ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицеролкиназы, ингибиторов фосфолипазы A<sub>1</sub>, ингибиторов фосфолипазы A<sub>2</sub> и ингибиторов лизофосфолипазы D (lysoPLD), ингибиторов аутоаксина, антиконгестантов, антигистаминов (например, лоратадин), муколитиков, антихолинергических средств, противокашлевых средств, отхаркивающих средств, противомикробных средств (например, фузидиевая кислота, в частности, для лечения атопического дерматита), противогрибковых средств (например, клотриазол, в частности, для лечения атопического дерматита), терапии анти-IgE антителами (например, омализумаб), β-2 адренергические агонисты (например, альбутерол или сальметерол), другие антагонисты PGD<sub>2</sub>, действующие на другие рецепторы, такие как антагонисты DP, ингибиторы PDE4 (например, циломиласт), лекарственные средства, которые модулируют выработку цитокинов, например ингибиторы TACE, лекарственные средства, которые модулируют активность цитокинов Th2 IL-4 и IL-5 (например, блокирующие моноклональные антитела и растворимые рецепторы), агонисты PPAR<sub>γ</sub> (например, розиглитазон и пиоглитазон), ингибиторы 5-липоксигеназы (например, zileuton).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, представляют собой другие антифиброзные агенты, выбранные из пирфенидона, нинтеданиба, талидомида, карлумаба, FG-3019, фрезолимумаба, интерферона альфа, лецитинизированной супероксиддисмутазы, симтузумаба, танзисертиба, тралокинумаба, hu3G9, AM-152, IFN-гамма-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, пентоксифиллина/N-ацетилцистеина, пентоксифиллина/витамина E, сальбутамола сульфата, [Sar<sup>9</sup>,Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]-субстанции P, пентоксифиллина, битартрата меркаптамина, обетихоловой кислоты, арамола, GFT-505, этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, метформина, метрелептина, муромонаба-CD3, олтипразы, IMM-124-E, МК-4074, PX-102, RO-5093151.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из ингибиторов ACE, рамиприла, антагонистов АП, ирбесартана, антиаритмических агентов, дронедрона, активаторов PPAR<sub>α</sub>, активаторов PPAR<sub>γ</sub>, пиоглитазона, росиглитазона, простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов эластазы, антагонистов кальция, бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов рецепторов альдостерона, эплеренона, ингибиторов ренина, ингибиторов киназы rho, растворимых активаторов гуанилатциклазы (sGC), сенсibilизаторов sGC, ингибиторов PDE, ингибиторов PDE5, доноров NO, препаратов наперстянки, ингибиторов ACE/NEP, статинов, ингибиторов обратного захвата желчных кислот, антагонистов PDGF, антагонистов вазопрессина, акваретиков, ингибиторов NHE1, антагонистов фактора Ха, антагонистов фактора XIIIa, антикоагулянтов, антитромботических агентов, ингибиторов тромбоцитов, профибротических агентов, активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза (TAFI), ингибиторов PAI-1, кумаринов, гепаринов, антагонистов тромбосана, антагонистов серотонина, ингибиторов COX, аспирина, терапевтических антител, антагонистов GPIIb/IIIa, антагонистов ER, SERM, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов RAF-киназы, ингибиторов p38 MAPK, пирфенидона, ингибиторов мультикиназы, нинтеданиба, сорафениба.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтически активных агентов, отличных от соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из Gremlin-1 mAb, PAI-1 mAb, Promedior (PRM-151; рекомбинантный человеческий Pentraxin-2); FGF21, антагонистов TGFβ, пан-антагонистов αvβ6 и αvβ3; ингибиторов FAK, ингибиторов TG2, ингибиторов LOXL2, ингибиторов NOX4, ингибиторов MGAT2, GPR120.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту различными способами множественными путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, включают, но без ограничения, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, легкоплавкие составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным

высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы, состоящие из множества частиц, и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят местно. В таких вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют в различных местно вводимых композициях, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, шампуни, скрабы, втираемые средства, смазывающие средства, лечебные карандаши, лечебные повязки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солибулизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты. В одном аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят местно на кожу.

В еще одном аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ингаляции. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ингаляции, которая непосредственно воздействует на легочную систему.

В другом аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют для интраназального введения. Такие составы включают назальные спреи, назальные туманы и т.п.

В другом аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде глазных капель.

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

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

В любом из вышеупомянутых аспектов предполагаются дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, в том числе другие варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз; (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз на протяжении одного дня; (iii) постоянно или (iv) непрерывно.

В любом из вышеупомянутых аспектов предполагаются дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в однократной дозе; (ii) время между многократными введениями составляет 6 ч; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает "лекарственные каникулы", в которые введение соединения временно приостановлено или дозы вводимого соединения временно уменьшают; а в конце "лекарственных каникул" дозировку соединения восстанавливают. В одном из вариантов осуществления продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

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

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

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

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

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

В одном аспекте LPA-зависимые или LPA-опосредованные заболевания или состояния включают, но без ограничения, фиброз органов или тканей, рубцевание, заболевания печени, дерматологические состояния, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевания или состояния органов дыхательной системы, воспалительные заболевания, заболевание желудочно-кишечного тракта, заболевание почек, заболевание мочевыводящих путей, воспалительное заболевание нижних мочевых путей, дизурию, частое мочеиспускание, заболевание поджелудочной железы, артериальную обструкцию, церебральный инфаркт, кровоизлияние в мозг, боль, периферическую невропатию и фибромиалгию.

В одном аспекте LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние органов дыхательной системы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние органов дыхательной системы представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), легочный фиброз, легочную артериальную гипертензию или острый респираторный дистресс-синдром.

В некоторых вариантах осуществления LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние выбрано из идиопатического легочного фиброза; других диффузных заболеваний паренхимы легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, профессиональный и/или вызванный окружающей средой фиброз, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеновые сосудистые заболевания, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Хермански-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушения обмена веществ, семейная интерстициальная болезнь легких); радиационно-индуцированного фиброза; хронической обструктивной болезни легких (COPD); склеродермии; блеомицин-индуцированного фиброза легких; хронической астмы; силикоза; индуцированного асбестом фиброза легких; острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS); фиброза почек; тубулоинтерстициального фиброза; гломерулярного нефрита; очагового сегментарного гломерулярного склероза; IgA нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброза кишечника; фиброза печени; цирроза печени; вызванного алкоголем фиброза печени; вызванного токсическими веществами/лекарственными препаратами фиброза печени; гемохроматоза; неалкогольного стеатогепатита (NASH); повреждения желчных протоков; первичного билиарного цирроза; вызванного инфекцией фиброза печени; вызванного вирусом фиброза печени; и аутоиммунного гепатита; рубцевания роговицы; гипертрофического рубцевания; болезни Дюпюитрена, келоидов, кожного фиброза; кожной склеродермии; травмы/фиброза спинного мозга; миелофиброза; сосудистого рестеноза; атеросклероза; артериосклероза; гранулематоза Вегенера; болезни Пейрони, хронического лимфолейкоза, метастазирования опухоли, отторжения органа после трансплантации, эндометриоза, респираторного дистресс-синдрома новорожденных и невропатической боли.

В одном аспекте в настоящем документе описано LPA-зависимое или LPA-опосредованное заболевание или состояние.

В одном аспекте предлагается способ лечения или предупреждения фиброза органов у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

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

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

В одном аспекте соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (обычно интерстициальной пневмонии) у млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения диффузных паренхиматозных интерстициальных заболеваний легких у млекопитающих: ятрогенного лекарственно-индуцированного фиброза, профессионального и/или вызванного окружающей средой фиброза (аллергический альвеолит у сельскохозяйственных рабочих), гранулематозных заболеваний (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеновых сосудистых заболеваний (склеродермия и другие), альвеолярного протеиноза, гранулематоза из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, синдрома Хермански-Пудлака, туберозного склероза, нейрофиброматоза, нарушения обмена веществ, семейной интерстициальной болезни легких.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения посттрансплантационного фиброза, связанного с хроническим отторжением у млекопитающего: облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения кожного фиброза у млекопитающего: кожной склеродермии, болезни Дюпюитрена, келоидов.

В одном аспекте соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения фиброза печени с циррозом или без цирроза у млекопитающего: индуцированного токсическими веществами/лекарственными средствами (гемохроматоз), алкогольного заболевания печени, вирусного гепатита (вируса гепатита В, вируса гепатита С, HCV), неалкогольного заболевания печени (NAFLD, NASH), нарушения обмена веществ и аутоиммунного заболевания.

В одном аспекте раскрытые в настоящем документе соединения применяют для лечения почечного фиброза у млекопитающего: тубулоинтерстициального фиброза, гломерулярного склероза.

В любом из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение зависимых от LPA заболеваний или состояний, предполагаются дополнительные варианты осуществления, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента в дополнение к введению соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. В различных вариантах осуществления каждый агент вводят в любом порядке, в том числе одновременно.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления млекопитающее является человеком.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вводят человеку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, применяют в качестве антагонистов по меньшей мере одного рецептора LPA. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, применяют для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA или для лечения заболевания или состояния, которые будут получать благоприятный эффект в результате ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA. В одном аспекте рецептор LPA представляет собой LPA<sub>1</sub>.

В других вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, применяют для составления лекарственного средства для ингибирования активности LPA<sub>1</sub>.

Предлагаются готовые изделия, которые включают упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль внутри упаковочного материала и этикетку, на которой указывается, что соединение или композиция, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, применяют для ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA, или для лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, которые будут получать благоприятный эффект в результате ингибирования активности по меньшей мере одного рецептора LPA.

#### VI. Общий синтез, включая схемы.

Соединения по настоящему изобретению можно получить рядом способов, известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариации, в которых разбирается специалист в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов, и подходящих для осуществления превращений. Специалистам в области органического синтеза понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна быть совместима с предложенными преобразованиями. В некоторых случаях потребуется изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну, а не другую схему конкретного процесса, чтобы получить целевое соединение по изобретению.

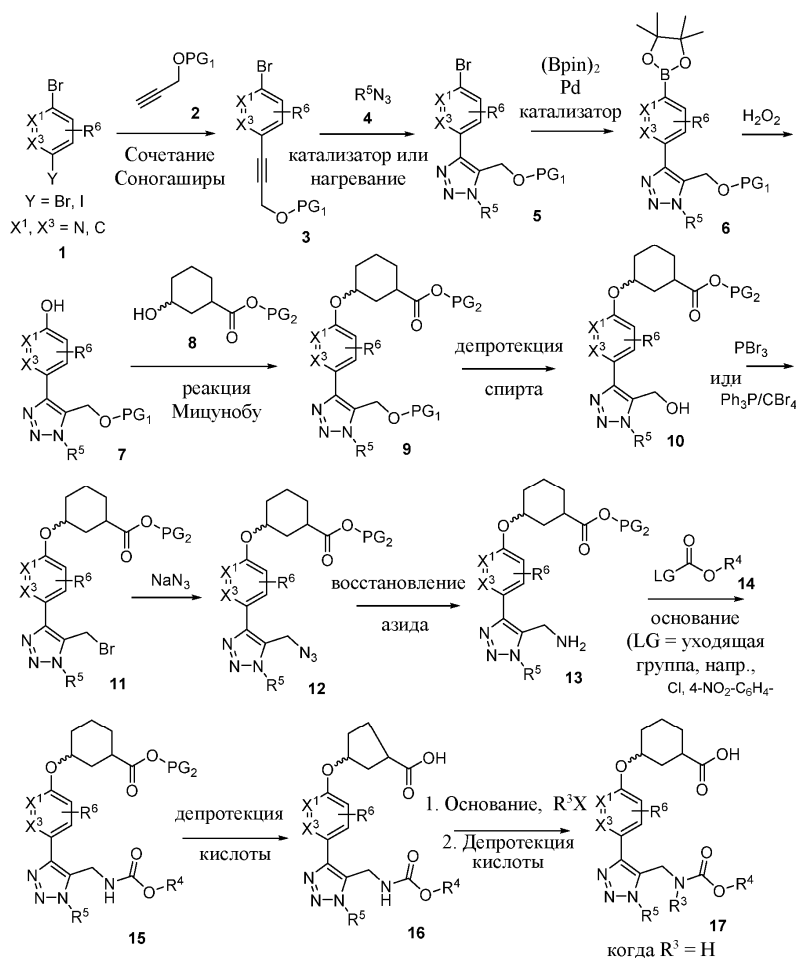
Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Особенно полезным источником, описывающим многие альтернативы для обученного специалиста, является Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006)*).

Соединения формулы (I) могут быть получены с помощью иллюстративных процессов, описанных в следующих схемах и рабочих примерах, а также соответствующих методик, опубликованных в литературе, которые используются специалистом в данной области. Типичные реагенты и процедуры для этих реакций приведены в настоящем документе далее и в рабочих примерах. Защита и снятие защиты в описанных ниже процессах могут осуществляться с помощью методик, общеизвестных в данной области (см., например, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley (2014)*). Общие способы органического синтеза и преобразования функциональных групп можно найти в Trost, B.M. et al., Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7<sup>th</sup> Edition, Wiley, New York, NY (2013)*; Katritzky, A.R. et al., Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, 2<sup>nd</sup> Edition, Elsevier Science Inc.,*

Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999), и указанных в них ссылках.

На схеме 1 описан синтез N-карбамоил-триазол-арилокси циклогексильных кислот 16 и 17. Дигалоген- (предпочтительно дибром-) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 подвергли сочетанию с надлежащим образом защищенным (например, в виде тетрагидропирилового эфира) пропаргиловым спиртом 2 в условиях реакции Соногаширы (например, Alper, P. et al., WO 2008/097428) с получением соответствующего бром-арил или бром-гетероарил защищенного пропаргилового спирта 3. Термическая реакция алкина 3 с алкилазидом 4 (с соответствующим катализатором или без него; 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) обеспечивает соответствующие региоизомерные защищенные гидроксилметил-триазолы, из которых может быть выделен желаемый региоизомер триазола 5. Реакция бромарил- или бромгетероарил-триазолов 5 с бис-пинакол диборонатом в присутствии соответствующего палладиевого катализатора (Ishiyama, T. et al., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510) обеспечивает соответствующий пинаколат боронат 6, который затем окисляют пероксидом водорода с получением соответствующего фенола или гидроксигетероарена 7 (Fukumoto, S. et al., WO 2012/137982). Реакция фенола/гидроксигетероарена 7 с 3-гидроксициклоалкиловым эфиром 8 (например, циклогексилом) в условиях реакции Мицунобу (Kumara Swamy, K.C., *Chem. Rev.*, 2009, 109, 2551-2651) дает соответствующий простой-сложный триазол-циклоалкильный эфир 9. Депротекция гидрокситриазола 9 обеспечивает получение триазольного спирта 10, который затем взаимодействует с бромлирующим агентом (например,  $PBr_3$  или  $CBr_4/Ph_3P$ ) с получением триазолбромида 11. Замена бромида 11 на  $NaN_3$  (или эквивалентный азидный реагент) дает триазидазид 12, который подвергают восстановлению (например, восстановлению по Штаудингеру с помощью  $Ph_3P/H_2O$ ) с получением триазоламина 13. Затем амин 13 взаимодействует с ацилирующим агентом 14 (например, хлорформиатом или 4-нитрофенилкарбонатом) в присутствии подходящего основания с получением соответствующего NH-карбамата 15. Снятие защитной сложноэфирной группы триазола 15 обеспечивает получение желаемых триазол-карбаматных циклоалкильных кислот 16. Обработка триазол NH-карбамата 16 соответствующим основанием (например,  $NaN$  или  $NaN(TMS)_2$ ) и галогенидом  $R^3X$  обеспечивает получение соответствующего N-алкилированного карбамат-циклоалкильного сложного эфира, с которого снимали защиту путем опосредованного основанием гидролиза с получением триазол N-карбамоил циклоалкильных кислот 17.

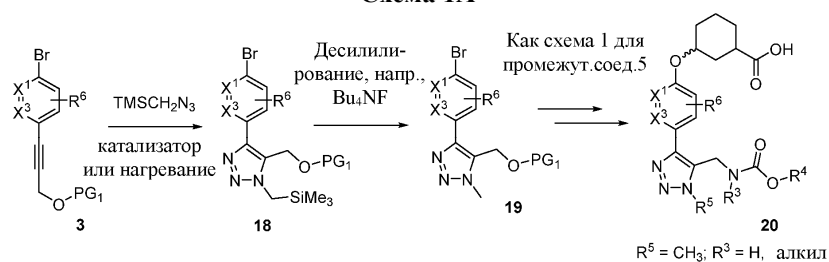
Схема 1





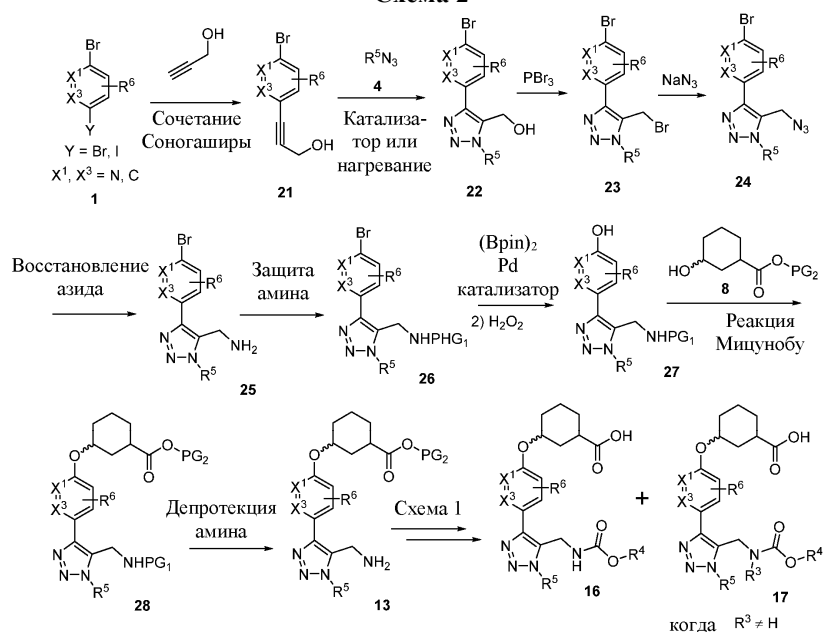
Для конкретного примера аналогов 20, где  $R^2 = \text{CH}_3$  (схема 1А), вместо использования алкилазида для циклоприсоединения к защищенному гидроксилалкил алкину 3, триметилсилилазид является пригодным для замены реагентом (Qian, Y. et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939), который может быть использован в термических или катализируемых переходным металлом условиях (Boren, V.C. et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930). В этих условиях желаемый триазольный региоизомер 18 получают в качестве основного продукта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Триметилсилильную группу 18 удаляют в стандартных условиях десилилирования (например,  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , как в Qian, Y. et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939) с получением N-метилтриазола 19 (соответствует 5, где  $R^5 = \text{CH}_3$ ), который затем превращают в N-карбамоил-триазол циклогексильные кислоты 20 в соответствии с последовательностями синтеза, описанными на схеме 1 (т.е. из 5→16 и 17).

Схема 1А



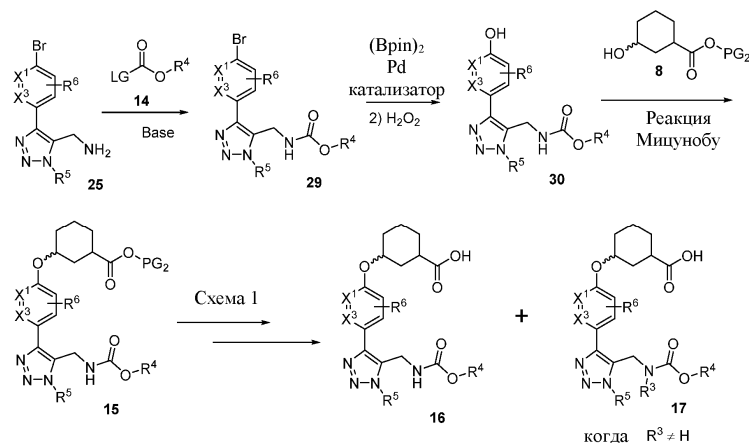
На схеме 2 описан альтернативный путь синтеза N-карбамоил триазол-арилокси циклогексильных кислот 16 или 17. Дигалогено (предпочтительно дибром) фенильное или азиновое (например, пиридиновое) производное 1 подвергают сочетанию с пропаргиловым спиртом в условиях реакции Соногаширы (Alper, P. et al., WO 2008/097428) с получением соответствующего бром-арил или бром-гетероарил пропаргилового спирта 21. Термическая реакция алкина 21 с алкилазидом 4 (с подходящим катализатором или без него, Qian, Y. et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939; Boren, V.C. et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930) обеспечивает соответствующие региоизомерные гидроксиметил-триазолы, из которых может быть выделен региоизомер триазола 22. Затем триазольный спирт 22 вступает в реакцию с бромлирующим агентом (например,  $\text{PBr}_3$  или  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) с получением соответствующего бромида 23. Замена бромида 23 на  $\text{NaN}_3$  (или другие подходящие азидные реагенты) дает азид 24, который подвергают восстановлению (например, восстановлению по Штаудингеру с помощью  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением триазоламина 25. Защита триазоламина 25 дает промежуточное соединение 26. Бром-арил/гетероарил триазол 26 затем превращают в соответствующий гидрокси-арил/гетероарил триазол 27 через соответствующий боронат с использованием той же самой двуступенчатой последовательности [борилирование в присутствии катализатора  $\text{B}_2(\text{pin})_2/\text{Pd}$  с последующим  $\text{H}_2\text{O}_2$ -опосредованным окислением бороната], как описано на схеме 1. Затем гидроксиарилтриазол 27 подвергают реакции Мицунобу с 3-гидроксициклоалкильным эфиром 8 с получением соответствующего простого-сложного циклоалкильного эфира триазола 28. С амина 28 снимают защиту с получением основного триазоламинового промежуточного соединения 13, которое затем превращают в N-карбаматные кислоты 16 или 17 с помощью последовательностей синтеза, описанных на схеме 1.

Схема 2



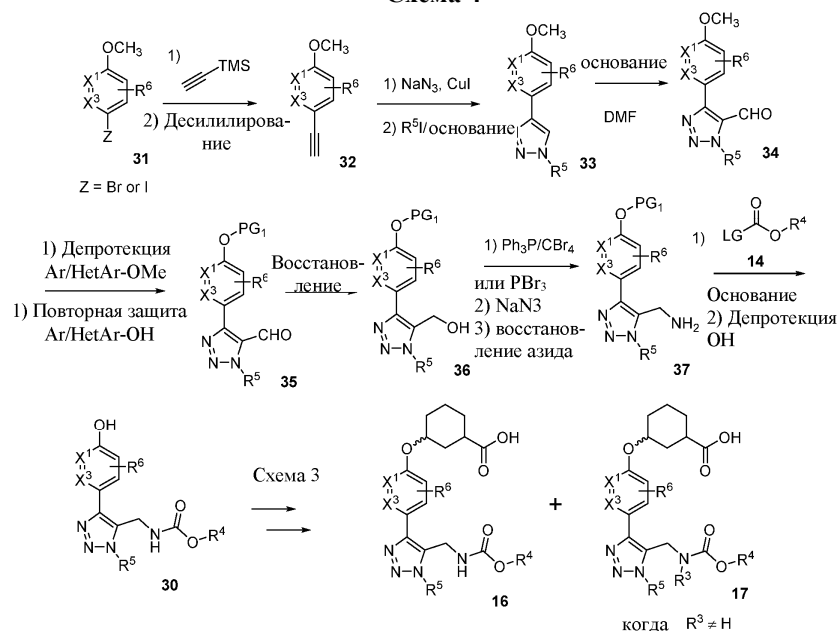
На схеме 3 описан альтернативный путь синтеза триазол N-карбамат циклогексильных кислот 16 и 17. Реакция триазоламина 25 с ацилирующим реагентом 14 в присутствии основания обеспечивает получение триазол N-карбамата 29. Бром-арил/гетероарил триазол 29 превращается в соответствующий гидроксаририл/гетероарил триазол 30 через соответствующий боронат с использованием двуступенчатой последовательности [B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>/Pd-катализатор с последующим окислением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], как описано на схеме 1. Гидроксаририл/гетероарил триазол 30 подвергается реакции Мицунобу с 3-гидрокси циклоалкильным эфиром 8 с получением соответствующего триазол N-карбамат циклоалкильного эфира 15. Это ключевое триазол N-карбаматное промежуточное соединение 15 затем превращается в N-карбаматные кислоты 16 и 17, как описано на схеме 1.

Схема 3



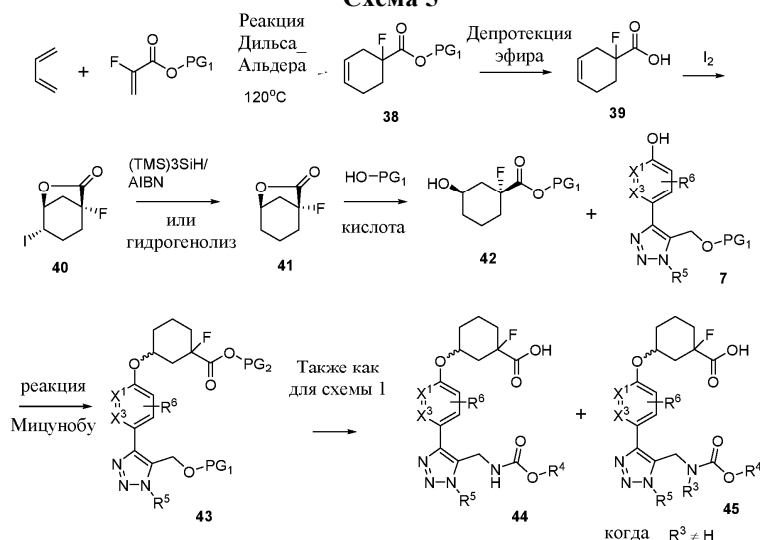
На схеме 4 описан альтернативный путь синтеза триазол N-карбамат циклогексильных кислот 16 и 17. Реакция алкоксифенильного или азинового (например, пиридинового или пиразинового) производного 31 с триметилсилил ацетиленом в условиях реакции Соногаширы (Alper, P. et al., WO 2008/097428) дает соответствующий алкоксарилил- или гетероарилсиллацетилен, который затем десилилируют в стандартных условиях (например, Bu<sub>4</sub>NF) с получением алкина 32. Термическая реакция алкина 32 с азидом натрия дает соответствующий триазол (Roehrig, U. et al., WO 2009/127669), который затем алкилируют алкилиодидом 25 в присутствии основания с получением смеси региоизомерных алкилированных триазолов, из которой может быть выделен желаемый региоизомер триазола 33. Металлирование триазола 33 с помощью подходящего литирующего агента (например, Hernandez, M. et al., US 20120115844) с последующим формилированием (например, диметилформамидом) обеспечивает получение триазоляльдегида 34. Депротекция алкоксигруппы арена/гетероарена 34 с последующей повторной защитой фенол/гидрокси-гетероарена более лабильной защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилиловый эфир) дает защищенный арил/гетероарилтриазоляльдегид 35, который затем восстанавливают с помощью стандартных способов (например, NaBH<sub>4</sub>) до соответствующего триазольного спирта 36. Триазольный спирт 36 превращают в триазоламин 37 с помощью той же 3-ступенчатой последовательности, как описано на схеме 1 (10→13). Затем триазоламин 37 взаимодействует с ацилирующим реагентом 14 в присутствии основания, затем снимают защиту с получением триазол N-карбамата 30. Ключевое промежуточное соединение 30 гидроксаририл/гетероарил-триазола затем превращают в N-карбаматные кислоты 16 и 17, как описано на схеме 3.

## Схема 4



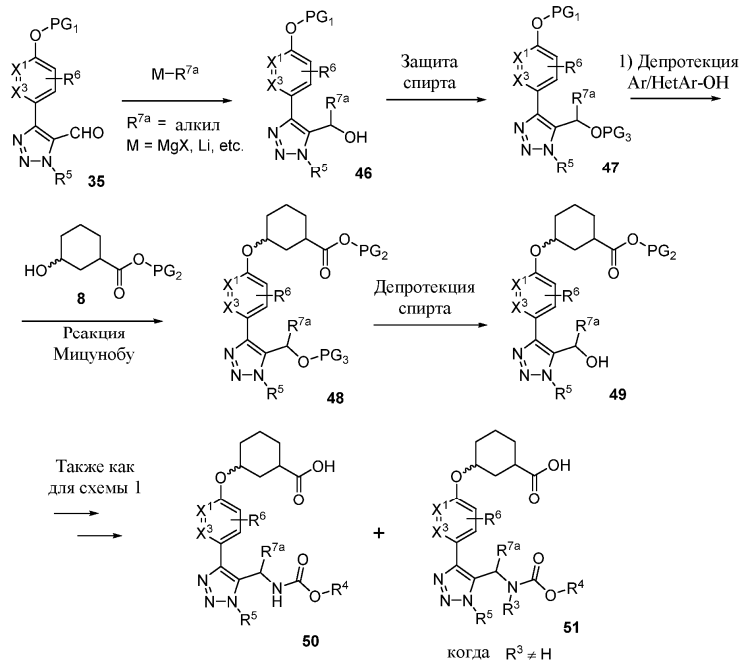
На схеме 5 описан синтез N-карбамоилтриазол-арилокси- $\alpha$ -фтор-циклогексильных кислот 44 и 45. Реакция Дильса-Альдера 1,3-бутадиена и надлежащим образом защищенного 2-фторакрилатного сложного эфира (например, методика Kotikyan et al., Bull. Acad. Sci. USSR, Division of Chemical Science (Engl.), 1971, 20, 292) дает  $\alpha$ -F циклогексильный сложный эфир 38. Снятие защиты с эфира 38 (например, гидролиз) обеспечивает получение кислоты 39. Йодолактонизация (например, Nolsøe, J.M. J. et al., Eur. J. Org. Chem., 2014, 3051-3065) алкена с карбоновой кислотой 38 дает йодолактон 40. Радиал-опосредованное деиодирование (например, AIBN/(TMS)<sub>3</sub>SiH, ref. Chatgililoglu, C. et al., Molecules, 2012, 17, 527-555) или условия гидрогенолиза обеспечивают получение лактона 41. Опосредованное кислотой раскрытие кольца лактона 41 в присутствии спирта обеспечивает получение защищенного  $\alpha$ -фторциклогексильного сложного эфира 42. Затем сложный гидроксиэфир 42 подвергают реакции Мицунобу с гидроксиарил/гидрокси-гетероарил-триазолом 7 с получением соответствующего простого сложного циклогексильного эфира триазола 43, как описано на схеме 1. N-карбамоил-метилтриазол-арилокси- $\alpha$ -фтор-циклогексильные кислоты 44 и 45 синтезируют из сложного  $\alpha$ -фтор-циклогексильного эфира триазола 43, следуя общим методикам синтеза, описанным на схеме 1.

## Схема 5



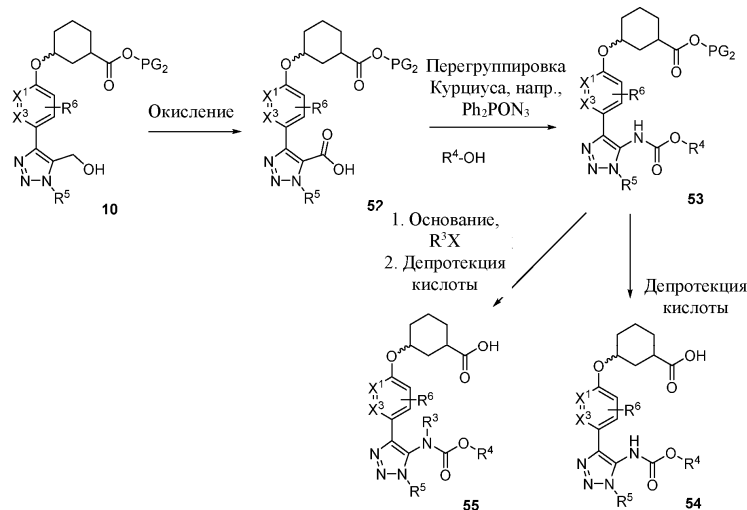
На схеме 6 описан синтез N-карбамоил-метилтриазол-арилокси-циклогексильных кислот 44 и 45. Добавление алкилметаллорганического реагента (например,  $\text{R}^7\text{aLi}$  или  $\text{R}^7\text{bMgX}$ ) к альдегиду 35 обеспечивает получение триазольного спирта 46, который затем защищают, как 47. Депротекция гидроксиарена/гидроксигетероарена с последующей реакцией Мицунобу с 8 обеспечивает получение циклогексильного эфира триазола 48. Депротекция 48 дает спирт 49, который можно использовать для получения циклогексил N-карбамат-триазольных кислот 50 и 51, следуя общей методике синтеза, описанной на схеме 1.

## Схема 6



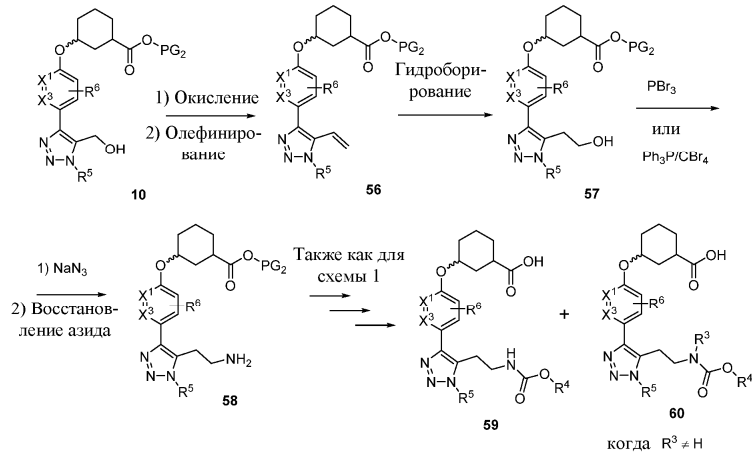
На схеме 7 описан синтез непосредственно связанных N-карбамоил триазольных кислот 54 и 55. Окисление циклогексильного эфира триазола-спирта 10 до карбоновой кислоты 52 (например, непосредственно до кислоты с помощью дихромата пиридиния или с помощью двуступенчатой методики через альдегид [окисление по Сверну или периодинан Десса-Мартина с последующим окислением  $NaClO_2$  до кислоты, например, Lindgren, B.O., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888]). Перегруппировка Курциуса 52 в присутствии спирта  $R^4-OH$  обеспечивает получение триазол NH-карбамата 53. Депротекция триазол NH-карбаматного эфира 53 обеспечивает получение триазол NH-карбаматных кислот 54. Альтернативно, NH-карбамат циклогексильный эфир 53 депротонируют с помощью подходящего основания и алкилируют (как на схеме 1) с помощью алкил  $R^3$ -галогенида с получением триазол-N-алкилкарбаматных кислот 55.

## Схема 7



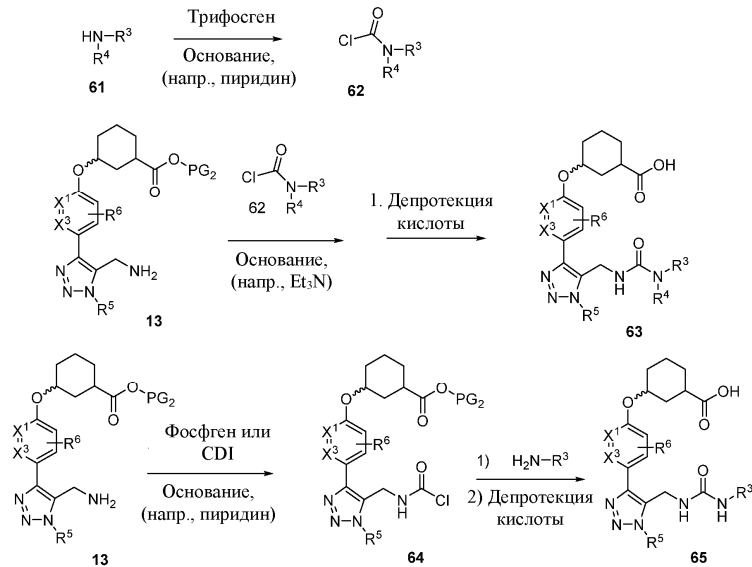
На схеме 8 описан синтез N-карбамоил триазол-арилокси-циклогексильных кислот 59 и 60. Триазольный спирт 10 окисляют до соответствующего альдегида (например, периодинан Десс-Мартина или окисление по Сверну), который затем подвергают реакции олефинирования (например, реакция олефинизации Виттига или Петерсона), которая обеспечивает концевой олефин 56. Гидроборирование олефина 56 у концевого углерода (например, с помощью 9-BBN) с последующей окислительной обработкой обеспечивает соответствующий триазол-этиловый спирт 57. Триазол-этиловый спирт 57 подвергают 3-ступенчатой последовательности, описанной на схеме 1 (бромирование, замена азидом, восстановление азидом) с получением ключевого промежуточного соединения триазол-этиламина 58. Затем триазол-этиламин 58 используют для получения триазол-этил-N-карбамат циклогексильных кислот 59 и 60 с использованием такой же последовательности синтеза, которая описана для превращения амина 13 в триазол-карбамат-кислоты 16 и 17 на схеме 1.

## Схема 8



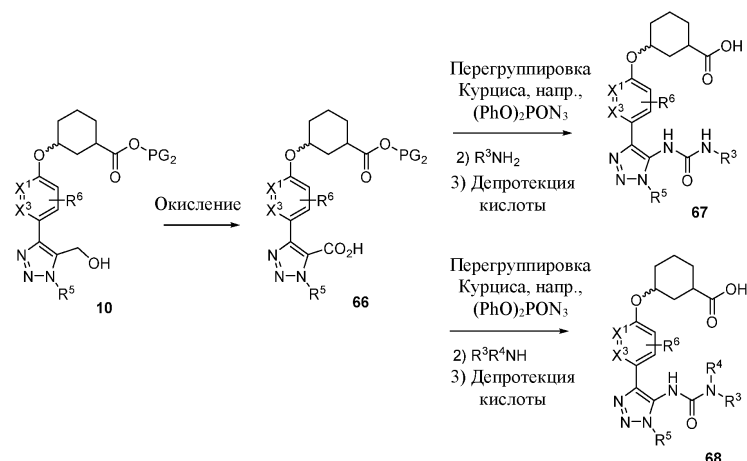
На схеме 9 описан синтез N-уреидо-триазол-арилоксициклогексильных кислот 63 и 65. Триазоламин-циклогексильный сложный эфир 13 вступает в реакцию с карбамоилхлоридом 62 (полученным, например, в результате реакции вторичного амина 61 с трифосгеном) с получением соответствующего уреидо-триазольного циклогексильного сложного эфира, с которого затем снимают защиту с получением N,N'-диалкил-уреидо-триазол-арилоксициклогексильных кислот 63. В дополнительном пути синтеза триазоламин-циклогексильный сложный эфир 13 подвергается реакции непосредственно с трифосгеном с получением карбамоилхлорид 64 (CDI с получением соответствующего промежуточного соединения), который взаимодействует с первичным амином  $\text{R}^3\text{-NH}_2$  (или со вторичным амином 61) с получением (после снятия защиты со сложного эфира) соответствующих N-алкил-уреидо-триазол-арилоксициклогексильных кислот 65 (со вторичными аминами продукты представляют собой N,N'-диалкил-уреидо-триазольные кислоты 63).

## Схема 9



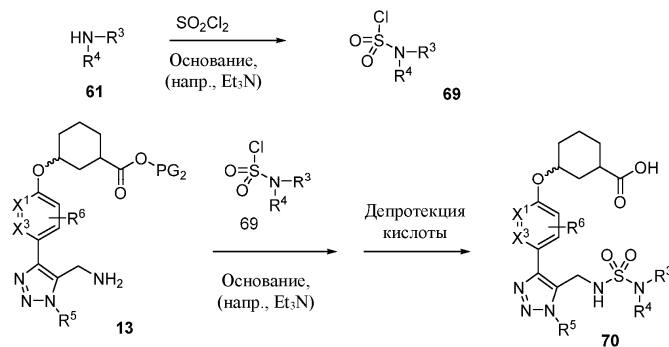
На схеме 10 описан синтез триазол-N-связанных мочевино-циклогексильных кислот 67 и 68. Циклогексильный эфир триазол-спирт 10 подвергается окислению до триазол-карбоновой кислоты 66 (например, непосредственно до кислоты с помощью, например, дихромата пиридиния или с помощью 2-стадийной методики через альдегид [окисление по Сверну или периодиан Десс-Мартина с последующим окислением  $\text{NaClO}_2$  до кислоты, например, Lindgren, В.О., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888]). Перегруппировка Курца (например, с помощью  $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ ) триазоловой кислоты 66 обеспечивает соответствующий промежуточный триазол-изоцианат, который затем взаимодействует либо с первичным амином  $\text{R}^3\text{NH}_2$ , либо со вторичным амином  $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$  с получением после депротекции сложного эфира триазол-уреидо-NH-алкил-циклогексильных кислот 67 или триазол-уреидо-N,N'-диалкил-циклогексильных кислот 68.

## Схема 10



На схеме 11 описан синтез триазол-сульфониуреидо-циклогексильных кислот 70. Триазол-аминциклогексильный эфир 13 вступает в реакцию с диалкил-сульфамоил-хлоридом 69 (полученным в результате реакции вторичного амина 61 с сернистым хлоридом) с получением соответствующего сульфониуреидо-триазол-циклогексильного эфира, с которого затем снимают защиту с получением сульфониуреидо-триазол-арилокси-циклогексильных кислот 70.

## Схема 11



## VII. Примеры.

Следующие далее примеры предлагаются в качестве иллюстрации, частичного объема и конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и привычные смыслы, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем документе, получали, выделяли и характеризовали с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или могут быть получены с их использованием.

При необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали растворители чистые для анализа или степени чистоты "для HPLC". Если не указано иное, все реагенты, полученные коммерческим путем, использовали в том виде, в котором их получали.

Реакции при микроволновой активации проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator 400 Вт в сосудах для проведения микроволновых реакций под воздействием микроволнового (2,5 ГГц) излучения.

Методы HPLC/MS и препаративной/аналитической HPLC использовали для характеристики или очистки соединений по примерам.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL 400 и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях (ppm) относительно тетраметилсилана с резонансным сигналом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра обычно представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность ( $s$  = синглет,  $br\ s$  = широкий синглет,  $d$  = дублет,  $dd$  = дублет дублетов,  $t$  = триплет,  $q$  = квинтет,  $sept$  = септет,  $m$  = мультиплет,  $app$  = кажущийся), константы взаимодействия (Гц) и интеграция.

В примерах, в которых  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры собирали в  $d_6$ -ДМСО, часто использовали последовательность подавления воды. Эта последовательность эффективно подавляет сигнал воды и любые пики протонов в одной и той же области, обычно между 3,30-3,65 ppm, что влияет на общую интеграцию протонов.

Термин HPLC относится к хроматографу Shimadzu для высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием одного из следующих методов:

HPLC-1: колонка Sunfire C18 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В: А в течение 12 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% В; подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH<sub>3</sub>CN (95:5); подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH<sub>3</sub>CN:вода (95:5); TFA буфер, рН 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254, 220 нм;

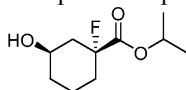
HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6×150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В: А в течение 12 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% В; подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH<sub>3</sub>CN (95:5); подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH<sub>3</sub>CN:вода (95:5); TFA буфер, рН 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254, 220 нм.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 30% EtOH-гептан (1:1)/70% CO<sub>2</sub>; скорость потока: 40 мл/мин, 100 Bar, 35°C; длина волны: 220 нм.

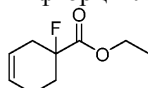
HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 CH<sub>3</sub>CN:вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 CH<sub>3</sub>CN:вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 CH<sub>3</sub>CN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 CH<sub>3</sub>CN:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1. (±)-цис-Изопропил 1-фтор-3-гидроксициклогексанкарбоксилат



Промежуточное соединение 1А. (±)-Этил 1-фторциклогекс-3-ен карбоксилат

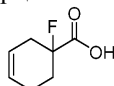


Смесь 20% буга-1,3-диена в толуоле (13,8 мл, 41,1 ммоль) и этил 2-фторацрилата (3,07 мл, 27,4 ммоль) нагревали при 120°C в герметичной пробирке в течение 7 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (80 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 10% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением промежуточного соединения 1А (3,80 г, 22,1 ммоль, выход 80%) в виде прозрачного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79 (ddd, J=9.9, 4.7, 2.2 Гц, 1H), 5.64-5.58 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 2H), 2.20-1.91 (m, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Гц, 3H);

<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -162.69 (s, 1F).

Промежуточное соединение 1В. (±)-1-Фторциклогекс-3-ен карбоновая кислота

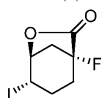


Смесь промежуточного соединения 1А (3,80 г, 22,1 ммоль) и водн. LiOH (55,2 мл 2,0 М раствора, 110 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли до рН 2 с помощью конц. HCl (9,19 мл, 110 ммоль) и затем экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 1В (3,0 г, 20,8 ммоль, выход 94%) в виде светло-желтоватого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 (ddd, J=9.8, 4.6, 2.1 Гц, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.22-1.92 (m, 3H);

<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -163.02 (s, 1F).

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

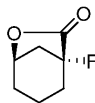


К смеси промежуточного соединения 1В (3,0 г, 20,8 ммоль) в воде (20 мл) порциями добавляли NaHCO<sub>3</sub> (5,25 г, 62,4 ммоль) и смесь перемешивали до тех пор, пока она не становилась однородной. Добавляли водный раствор I<sub>2</sub> (полученный путем растворения I<sub>2</sub> (5,81 г, 22,0 ммоль) и KI (20,7 г, 125 ммоль) в 20 мл воды) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в темноте. Затем добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали DCM (3×25 мл), промывали 10% водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×20 мл) и водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаточное сырое масло подвергали хроматографии (80 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением промежуточного соединения 1С (3,53 г, 13,1 ммоль, выход 62,8%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (dt, J=6.5, 3.5 Гц, 1H), 4.44 (q, J=4.6 Гц, 1H), 3.08 (dd, J=11.6, 1.9 Гц,

1H), 2.75 (ttdd, J=11.3, 6.5, 3.3, 1.1 Гц, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H);  
<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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;  
<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -167.97 (s, 1F).

Промежуточное соединение 1D. (±)-1-Фтор-6-оксабицикло[3.2.1]октан-7-он



К раствору промежуточного соединения 1C (350 мг, 1,30 ммоль) и AIBN (21 мг, 0,130 ммоль) в бензоле (5 мл) порциями добавляли трис-(триметилсилил)силан (0,60 мл, 1,94 ммоль) в течение 10 мин при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло подвергали хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 30% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением промежуточного соединения 1D (124 мг, 0,860 ммоль, выход 66,4%) в виде белого твердого вещества.

<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -167.01 (s, 1F);

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98-4.81 (m, 1H), 2.75 (dtdd, J=15.9, 6.8, 3.3, 1.7 Гц, 1H), 2.24-1.89 (m, 5H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H);

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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.

Промежуточное соединение 1.

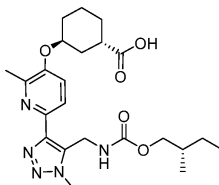
Ацетилхлорид (0,061 мл, 0,860 ммоль) добавляли порциями к изопропанолу (3 мл) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли промежуточное соединение 1D (124 мг, 0,860 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаточное неочищенное масло подвергали хроматографии (4 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc в гексане в течение 10 мин) с получением промежуточного соединения 1 (140 мг, 0,685 ммоль, выход 80%) в виде прозрачного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (spt, J=6.3 Гц, 1H), 3.91 (tt, J=10.9, 4.4 Гц, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.28 (dddt, J=13.5, 9.0, 4.6, 2.1 Гц, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 7H);

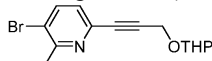
<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -162.93 (s, 1F); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.7, 95.7, 94.2, 69.3, 66.1, 40.7, 40.5, 33.9, 31.6, 31.4, 21.5, 19.1.

Пример 1.

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



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

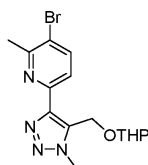


К раствору 2,5-дибром-6-метилпиридина (5 г, 21,11 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пирана (4,44 г, 31,7 ммоль) в MeCN (42,2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (8,83 мл, 63,3 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>, затем добавляли (Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,74 г, 1,06 ммоль) и CuI (0,20 г, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, после чего реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6,0 г, 20,3 ммоль, выход 96%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.4, 0.4 Гц, 1H), 4.91 (t, J=3.3 Гц, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 2H).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 298.0.

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

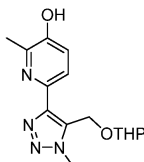




Раствор соединения по примеру 1А (6,0 г, 20,3 ммоль) в толуоле (20 мл) и TMSCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (7,85 г, 60,8 ммоль) нагревали при 90°C в атмосфере Ar в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в THF (20 мл). К смеси добавляли TBAF (20,3 мл 1 М раствора в THF, 20,3 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин реакция завершалась по данным аналитической HPLC. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный 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.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.39-5.23 (m, 4H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (ddd, J=11.3, 7.9, 3.3 Гц, 1H), 3.65-3.48 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.56 (br. s., 2H).

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

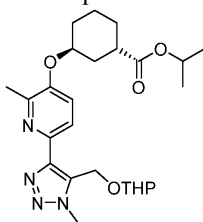


К дегазированному раствору (барботированному 3 раза Ar) соединения по примеру 1В (213 мг, 0,60 ммоль), бис-(пинаколато)дифторид бора (230 мг, 0,91 ммоль) и KOAc (178 мг, 1,81 ммоль) в THF добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметичной пробирке при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный боронатный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного продукта, 2-(1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридина (241 мг, 0,603 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,19 мл 30%-ного водного раствора, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (колонка ISCO с SiO<sub>2</sub>, непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.28 (d, J=2.4 Гц, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.63-3.48 (m, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 291.2.

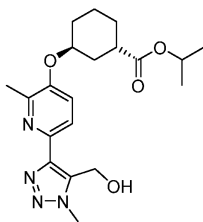
1D. Изопропил (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения по примеру 1С (1,18 г, 4,06 ммоль) и (1S,3R)-изопропил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (синтезированному по методике, описанной в US2007/0197788A1, 1,51 г, 8,13 ммоль) в толуоле (81 мл) добавили Bu<sub>3</sub>P (3,17 мл, 12,2 ммоль). К этой перемешиваемой смеси порциями добавляли (Е)-диазен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-ил-метанон) (3,08 г, 12,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 120 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. В этот момент спектр LC-MS реакционной смеси показал присутствие желаемого продукта. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 2,62 ммоль, выход 64,4%) в виде белой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 1H), 5.45-5.24 (m, 2H), 5.04 (dt, J=12.5, 6.3 Гц, 1H), 4.83-4.64 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.91 (ddd, J=11.2, 7.9, 3.1 Гц, 1H), 3.64-3.48 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.23-1.45 (m, 14H), 1.26 (dd, J=6.4, 2.0 Гц, 6H).

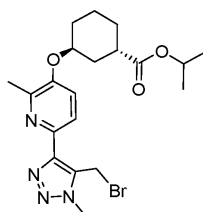
1E. Изопропил (1S,3S)-3-((6-(5-(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения по примеру 1D (1,7 г, 3,71 ммоль) в MeOH (37 мл) добавляли PPTS (0,932 г, 3,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,36 г, 3,63 ммоль, выход 98%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 4.96 (dt, J=12.5, 6.3 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07-1.50 (m, 8H), 1.18 (dd, J=6.4, 2.2 Гц, 6H).

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

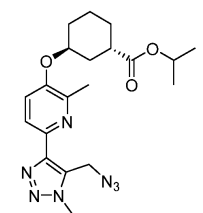


К раствору соединения по примеру 1E (0,28 г, 0,721 ммоль) в DME (7 мл) добавляли PBr<sub>3</sub> (0,17 мл, 1,80 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH ~7. Смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (5 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc/гексаны в течение 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,665 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 451.2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.26 (d, J=1.4 Гц, 2H), 5.03 (spt, J=6.3 Гц, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 4H), 1.27-1.24 (m, 6H).

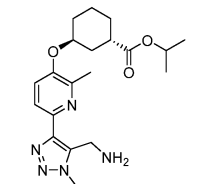
1G. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-(азидометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору соединения по примеру 1F (100 мг, 0,222 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (36 мг, 0,554 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 414.3.

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



К раствору соединения по примеру 1G (92 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P (58 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; 100% EtOAc в течение 10 мин и затем градиент от 0 до 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 0,21 ммоль, выход 94%) в виде бежевого масла.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 388.3.

Пример 1.

К раствору соединения по примеру 1H (8 мг, 0,021 ммоль) и (S)-2-метилбутил (4-нитрофенил)-карбоната (7 мг, 0,027 ммоль) в THF (0,4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11 мкл, 0,062 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл)/MeOH (0,4 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (5 мг, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл). Значение pH смеси доводили с помощью 1y/ водн. HCl до ~5 и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаточный неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS. Колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; колонка Guard: Waters Xbridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг, 0,014 ммоль, выход 68%).

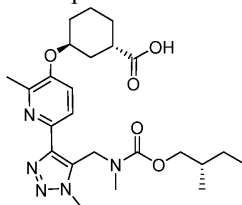
LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 460.3.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.55 (br.s., 1H), 7.46 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04-0.93 (m, 11H), 0.83-0.72 (m, 6H).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 18 нМ.

Пример 2.

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



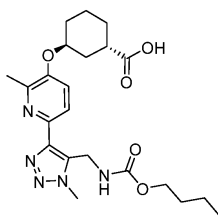
К смеси соединения по примеру 1 (1,7 мг, 3,70 мкмоль) в DMF (0,2 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaN (0,5 мг 60% дисперсии в минеральном масле; 0,011 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавляли MeI (0,7 мкл, 0,011 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси THF (0,8 мл)/MeOH (0,4 мл)/вода (0,4 мл) и добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1 мг, 18,5 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл). Значение pH смеси доводили с помощью 1n. водн. HCl до ~5 и смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Этот неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS: колонка: Waters Xbridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; колонка Guard: Waters Xbridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 2,1 мкмоль, выход 56,5%).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 474.0.

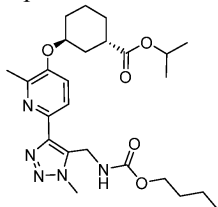
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.09 (br. s., 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.04-3.76 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.98-1.02 (m, 11H), 0.82 (br. s., 6H). hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 нМ.

Пример 3.

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



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



К раствору соединения по примеру 1Н (10 мг, 0,026 ммоль) в EtOAc (0,3 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> (0,3 мл) добавляли н-бутилхлорформиат (0,017 мл, 0,129 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 488.3.

Пример 3.

К раствору неочищенного соединения по примеру 3А (12,7 мг, 0,026 ммоль) в смеси THF (0,8 мл)/H<sub>2</sub>O (0,400 мл)/MeOH (0,400 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (6 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме; остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и pH доводили с помощью 1н. водн. HCl до ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia, 5 мкм, C18, 30×100 мм; градиент 10 мин от 85% А:15% В до 0% А:100% В (А = 90% H<sub>2</sub>O/10%

ACN + 0,1% TFA); (В = 90% ACN/10% H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA); детекция при 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг, 0,025 ммоль, выход 98%).

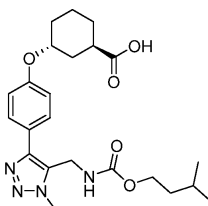
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.1 Гц, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.08 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.95 -2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 6H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4 Гц, 3H).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 446.3.

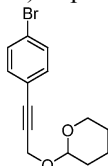
hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 14 нМ.

Пример 4.

(±)-(Транс)-3-(4-(5-(((изопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота



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



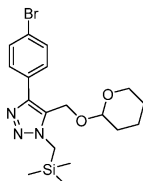
К раствору 1-бром-4-йодбензола (10,0 г, 35,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли TEA (25 мл, 177 ммоль), CuI (0,40 г, 2,12 ммоль), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,82 г, 0,71 ммоль) и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (6,44 г, 46,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (120 г SiO<sub>2</sub>; изократическое элюирование: гексаны/EtOAc = 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 33,9 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла.

LCMS [M+Na]<sup>+</sup> = 319.0.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 4.89 (t, J=3.4 Гц, 1H), 4.54-4.40 (m,

2H), 3.89 (ddd, J=11.5, 9.0, 2.9 Гц, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 1.92-1.51 (m, 6H).

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

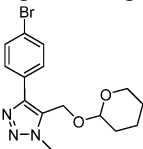


К раствору 4A (3,0 г, 10,2 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли  $\text{TMSCH}_2\text{N}_3$  (1,8 мл, 12,2 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере Ar в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток подвергли хроматографии (120 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексане в течение 25 мин, затем удерживание при 20%  $\text{EtOAc}$  в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (667 мг, 1,57 ммоль, выход 15%) в виде бежевого твердого вещества.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73-7.69 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 4.84 (d,  $J=12.9$  Гц, 1H), 4.70-4.64 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 1.88-1.51 (m, 6H), 0.23 (s, 9H).

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

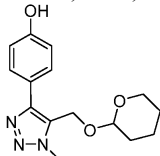


К раствору соединения по примеру 4B (660 мг, 1,56 ммоль) в THF (10 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,06 мл, 3,1 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли TBAF (1,87 мл, 1,0 М раствор в THF; 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт подвергли хроматографии (40 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 100% гексана до 50:50 гексан: $\text{EtOAc}$  в течение 30 мин, удерживание при 50% гексан: $\text{EtOAc}$  в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 1,49 ммоль, выход 93%) в виде бежевого масла.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.0$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.66 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 4.87 (d,  $J=12.9$  Гц, 1H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.82 (ddd,  $J=11.3, 8.1, 3.2$  Гц, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 1.88-1.50 (m, 6H).

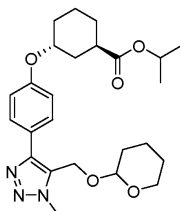
4D. 4-(1-Метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенол



Смесь  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (44 мг, 0,048 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (81 мг, 0,191 ммоль), KOH (268 мг, 4,77 ммоль) и соединения по примеру 4C (281 мг, 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (3 мл) быстро откачивали под вакуумом и снова заполняли Ar (повторяли 3 раза). Смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно подкисляли разбавленной водн. 1н. HCl. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4x5 мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде коричневого твердого вещества. Это вещество подвергли хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 0,726 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.1$ .

4E. ( $\pm$ )-Транс-1,3-изопропил 3-(4-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат (диастереомерная смесь у тетрагидропиранилового эфира)

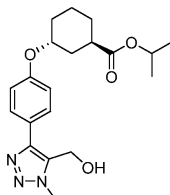


К смеси соединения по примеру 4D (0,19 г, 0,64 ммоль), ( $\pm$ )-изопропил-цис-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (0,21 г, 1,15 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,16 мл, 1,15 ммоль) и  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,30 г, 1,15 ммоль) в THF (4 мл) и

добавляли по каплям DIAD (0,22 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (4 мл) и реакционную смесь подкисляли 1н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и при 80% EtOAc/гексаны в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,257 ммоль, выход 40%) в виде бежевого масла.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 458.1.

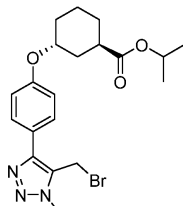
4F. (±)-Транс-1,3-изопропил 3-(4-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К раствору соединения по примеру 4E (115 мг, 0,251 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли PPTS (6 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. LCMS показала, что реакция все еще не завершена, поэтому смесь нагревали при 60°C в течение еще 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент 80-100% EtOAc в гексанах в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, выход 90%) в виде коричневого масла.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 374.2.

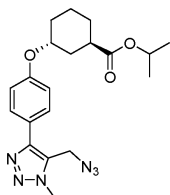
4G. (±)-Транс-1,3-изопропил 3-(4-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К смеси соединения по примеру 4F (84 мг, 0,225 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (82 мг, 0,247 ммоль) в DCM (1,2 мл) порциями добавляли Ph<sub>3</sub>P (65 мг, 0,247 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент 25 мин от 0 до 70% EtOAc в гексане; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (66 мг, 0,151 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного масла.

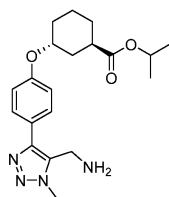
LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 436.0.

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



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

4I. (±)-Транс-1,3-изопропил 3-(4-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексанкарбоксилат



К раствору соединения по примеру 4Н (59 мг, 0,149 ммоль) в THF (0,6 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P (39 мг, 0,149 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (5 мл каждого) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (8 г SiO<sub>2</sub>; 100% EtOAc в течение 10 мин, затем непрерывный градиент от 0 до 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 15 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединения (47 мг, 0,126 ммоль, выход 84%) в виде бежевого масла.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 373.1.

Пример 4.

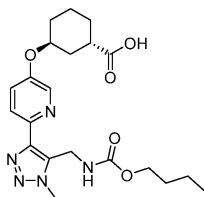
Раствор 3-метилбутан-1-ола (6 мг, 0,064 ммоль), CDI (11 мг, 0,064 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К этой смеси добавляли соединение по примеру 4I (8 мг, 0,021 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc и водой; водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. К раствору этого неочищенного продукта в THF (0,8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,40 мл) и MeOH (0,40 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (7 мг, 0,168 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и разбавляли водой (5 мл). Значение pH смеси доводили с помощью водн. 1н. HCl до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; колонка Guard: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 50-90% B в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 3,15 мкмоль, выход 15%). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 445.1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.02 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.41 (d, J=5.2 Гц, 2H), 4.06-3.94 (m, 5H), 2.70-2.59 (m, 1H), 1.98-1.34 (m, 11H), 0.86 (d, J=6.1 Гц, 6H).

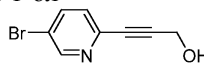
hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 148 нМ.

Пример 5.

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



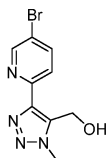
5А. 3-(5-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ол



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 Et<sub>3</sub>N (33,2 мл, 240 ммоль). Раствор дегазировали в атмосфере Ar (барботировали Ar 3 раза), после чего добавляли (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (2,96 г, 4,22 ммоль) и CuI (0,804 г, 4,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 14 ч, после чего смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали EtOAc (3×50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин), получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,6 г, выход 74%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.60 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 2.2 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.41 (s, 2H).

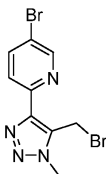
5В. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол



К дегазированному (подвергнутому продувке 3 раза Ar) раствору 5A (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 дегазировали в атмосфере Ar (3 раза), после чего добавляли TMSCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (1,87 мл, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч в атмосфере Ar, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Маслянистый неочищенный продукт растворяли в THF (90 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (5,40 мл 1,0 М раствора в THF; 5,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> (4 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах, 20 мин), получая указанное в заголовке соединение (1,30 г, 4,59 ммоль, выход 102%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (dd, J=2.3, 0.7 Гц, 1H), 8.08 (dd, J=8.5, 0.6 Гц, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.16 (t, J=6.9 Гц, 1H), 4.68 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.95 (s, 3H).

5C. 5-Бром-2-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин

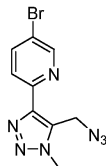


К перемешиваемому раствору соединения по примеру 5B (300 мг, 1,15 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) добавляли PBr<sub>3</sub> (0,21 мл, 2,23 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические экстракты промывали рассолом (25 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 67%) в виде желтой маслянистой жидкости.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 329.9.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J=2.10 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=0.90, 8.56 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=2.40, 5.70 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.13 (s, 3H).

5D. 2-(5-(Азидометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-бромпиридин

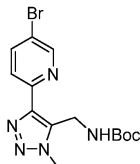


К раствору соединения по примеру 5C (220 мг, 0,66 ммоль) в сухом DMF (2,5 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (86 мг, 1,33 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (25 мл). Осажденный твердый продукт отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (162 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 296.0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (dd, J=0.8, 2.4 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=2.4, 8.4 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=0.8, 8.6 Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 3H).

5E. трет-Бутил ((4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)карбамат



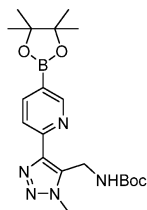
К раствору соединения по примеру 5D (100 мг, 0,34 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Ph<sub>3</sub>P (178 мг, 0,680 ммоль) и воду (1 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К этой реакционной смеси добавляли NaOH (34 мг, 0,85 ммоль), а затем (Boc)<sub>2</sub>O (0,10 мл, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (25 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.



LCMS  $[M+H]^+ = 368.2$ .

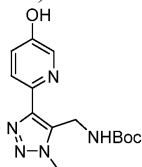
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=2.1$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 7.92 (dd,  $J=2.4, 8.4$  Гц, 1H), 5.98-5.99 (m, 1H), 4.60 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

5F. трет-Бутил ((1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)карбамат



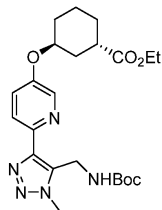
К раствору соединения по примеру 5E (50 мг, 0,136 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли бис-(пинаколат)диборон (51,7 мг, 0,204 ммоль) и KOAc (27 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь продували  $\text{N}_2$  в течение 5 мин, после чего добавляли комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроценпалладия(II) дихлорида в DCM (6 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и илтрат концентрировали в вакууме, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (70 мг) в виде коричневой жидкости. LCMS:  $[M+H]^+ = 416,0$ . Этот сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

5G. трет-Бутил ((4-(5-гидроксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)карбамат



К перемешиваемому раствору соединения по примеру 5F (70 мг, 0,722 ммоль), в THF (5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли моногидрат пербората натрия (41 мг, 0,407 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли водой (20 мл). Эту смесь экстрагировали с 10% MeOH в  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (12 г колонка Redisep®  $\text{SiO}_2$ , элюируя 3% MeOH в  $\text{CHCl}_3$ ), получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 96%) в виде бледно-желтой жидкости. LCMS  $[M+H]^+ = 306,2$ . Этот неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки в следующей реакции.

5H. (1S,3S)-Этил 3-(((6-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

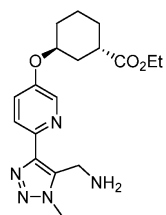


К раствору соединения по примеру 5G (1,80 г, 5,90 ммоль) в THF (35 мл) последовательно добавляли ди-трет-бутил азодикарбоксилат (4,07 г, 17,7 ммоль),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (4,64 г, 17,7 ммоль) и (1S,3R)-этил-3-гидроксициклогексанкарбоксилат (синтезированный по аналогичной методике, описанной в US2007/0197788A1, 1,52 г, 8,84 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционный раствор перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (24 г  $\text{SiO}_2$ , 40% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (1,9 г, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

LCMS  $[M+H]^+ = 460.1$ .

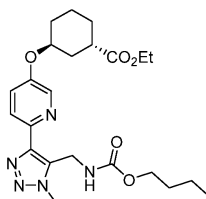
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J=2.1$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 7.34 (dd,  $J=2.4, 6.5$  Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (d,  $J=1.5$  Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.12 (q,  $J=3.0$  Гц, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 3H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (t,  $J=1.2$  Гц, 3H).

5I. (1S,3S)-Этил 3-(((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К перемешиваемому раствору соединения по примеру 5H (1,90 г, 4,13 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли  $\text{HCl}$  в диоксане (10,3 мл 4 М раствора, 41,3 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,25 г, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,0$ . Этот неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки в следующей реакции.

5J. Этил (1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору соединения по примеру 5I (30 мг, 0,083 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли *n*-бутилхлорформиат (78 мкл, 0,83 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт подвергали хроматографии (12 г  $\text{SiO}_2$ , изократическое элюирование 27%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 82%) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,2$ .

Пример 5.

К перемешиваемому раствору соединения по примеру 5J (30 мг, 0,046 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2 мг, 0,093 ммоль) в воде (1,5 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл). Водный слой нейтрализовали водн. 1,5н.  $\text{HCl}$  (2 мл) и экстрагировали 5% MeOH в  $\text{CHCl}_3$  (25 мл). Органический слой промывали рассолом (25 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (Sunfire C18, 150×19 мм; 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM водн.  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH: 4,5); подвижная фаза B: MeCN, скорость потока: 15 мл/мин; время (мин)/%B: 0/20, 25/60; время удерживания: 15,19 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,0$ .

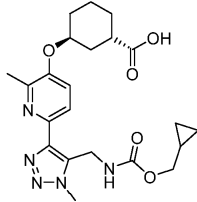
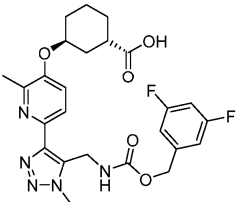
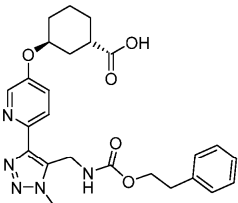
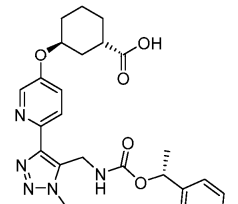
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.40 (br. s., 1H) 8.00 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H) 7.53 (dd,  $J=8.8, 2.7$  Гц, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H) 4.58 (s, 3H) 4.20 (s, 3H) 4.03 (t,  $J=6.6$  Гц, 2H) 2.77-2.88 (m, 1H) 1.87-2.15 (m, 3H) 1.45-1.86 (m, 6H) 1.23-1.44 (m, 2H) 0.92 (t,  $J=7.3$  Гц, 3H).

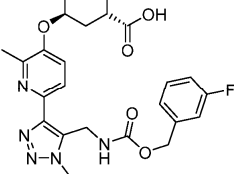
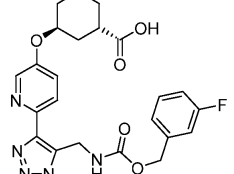
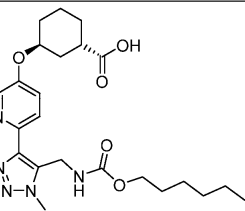
$\text{hLPA}_1$   $\text{IC}_{50} = 96$  нМ.

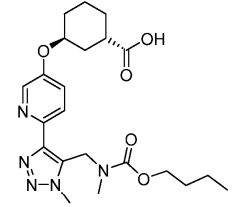
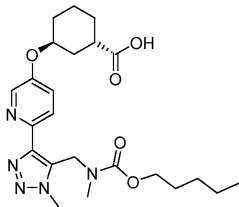
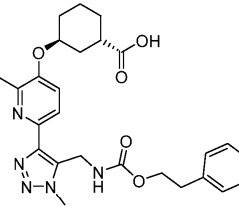
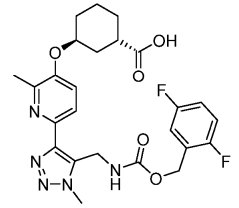
В табл. 1 представлены соединения по дополнительным примерам, которые получали с использованием такого же способа синтеза, который описан в настоящем документе.

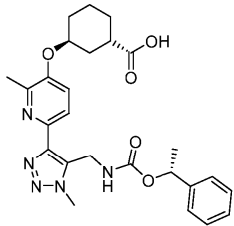
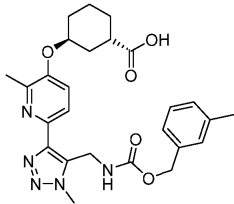
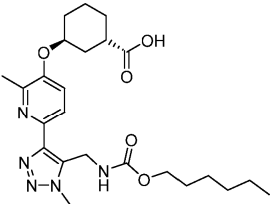
Таблица 1

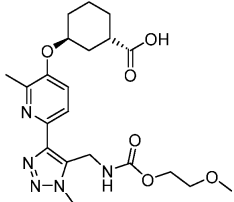
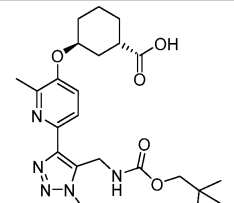
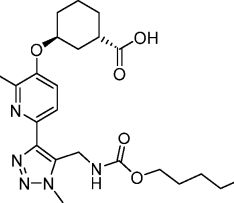
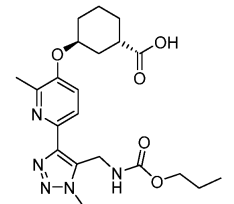
Прим. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
6	<p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[\text{M} + \text{H}]^+ = 444,2</math>;  <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, <math>J = 7.20</math> Гц, 1H), 7.51 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 13H);  <math>\text{hLPA}_1</math> <math>\text{IC}_{50} = 84</math> нМ.</p>	Пример 3

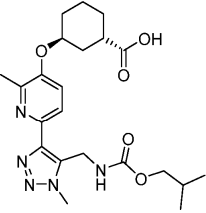
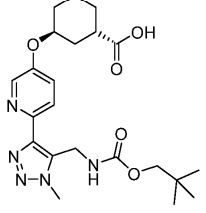
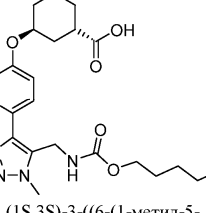
7	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.85 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 2H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.88 (d, <math>J = 7.20</math> Гц, 2H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 4H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.26 (d, <math>J = 4.80</math> Гц, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 47 нМ.</p>	Пример 3
8	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-дифторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 516.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.59 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.54-1.72 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 5 нМ.</p>	Пример 1
9	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((фенэтоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 480.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.35 (d, <math>J=2.93</math> Гц, 1 H) 7.98 (d, <math>J=8.80</math> Гц, 1 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 5 H) 4.78 - 4.80 (m, 1 H) 4.73 (d, <math>J=5.38</math> Гц, 2 H) 4.10 - 4.16 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 2.78 - 2.87 (m, 2 H) 2.64 - 2.68 (m, 1 H) 1.95 (s, 1 H) 1.83 (br. s., 4 H) 1.51 - 1.68 (m, 3 H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 672 нМ.</p>	Пример 1
10	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((R)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 480.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.35 (d, <math>J=3.18</math> Гц, 1 H) 7.97 (d, <math>J=8.80</math> Гц, 1 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H) 7.32 (br. s., 4 H) 5.67 (d, <math>J=6.60</math> Гц, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.76 (br. s., 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.68 (br. s., 1 H) 1.74 - 1.93 (m, 4 H) 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.42 (d, <math>J=6.60</math> Гц, 3 H);</p>	Пример 1

	фенилэтокси)карбонил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 104 нМ.	
11	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 498.1; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.84 (d, J = 8.00 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.01-7.15 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.74-7.79 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-2.14 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 4H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 6 нМ.	Пример 1
12	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 484.2; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.99 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.00 Гц, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.74-4.79 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 1.62-1.79 (m, 4H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 23 нМ.	Пример 1
13	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((гексил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 460.2; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (d, J=3.0 Гц, 1 H) 8.00 (d, J=8.5 Гц, 1 H) 7.53 (dd, J=8.9, 2.8 Гц, 1 H) 4.75 (s, 1 H) 4.73(m 2H) 4.20 (s, 3 H) 4.02 (t, J=6.5 Гц, 2 H) 2.82 (d, J=4.5 Гц, 1 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 6H) 1.31 (d, J=3.5 Гц, 6 H) 0.90 (s, 3 H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 428 нМ.	Пример 3

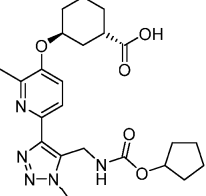
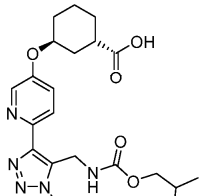
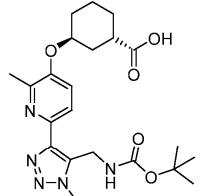
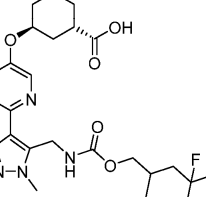
14	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8.37 (br. s., 1 H) 7.98 (d, <math>J=9.04</math> Гц, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H), 4.92 (m, 2H), 4.80 (m 1H) 4.07 - 4.17 (m, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.05 (d, <math>J=13.05</math> Гц, 2 H), 1.60 - 1.81 (m, 8 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.41 (br. s., 1 H), 0.88 - 1.01 (m, 3 H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1024 нМ.</p>	Пример 2
15	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((метил(пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 8.37 (d, <math>J=3.01</math> Гц, 1 H) 7.98 (d, <math>J=9.04</math> Гц, 1 H) 7.53 (dd, <math>J=9.04, 3.01</math> Гц, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 4.9(m 2 H) 4.7(m 1H) 4.05 - 4.16 (m, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.07 (br. s., 3 H) 1.92 (br. s., 2 H) 1.57 - 1.82 (m, 6 H) 1.25 - 1.44 (m, 5 H) 0.83 - 1.00 (m, 3 H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 130 нМ.</p>	Пример 2
16	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((фенетоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 494.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.13-7.17 (m, 5H), 4.77-4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.24 (t, <math>J = 6.80</math> Гц, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p>	Пример 1
17	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,5-дифторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 516.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.46 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.72-4.84 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 7 нМ.</p>	Пример 1

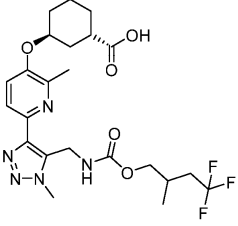
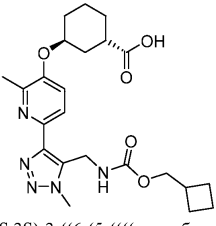
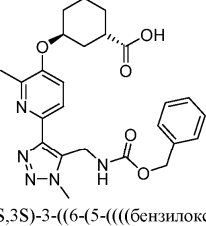
	метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота		
18	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 494.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.71 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.34 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.14-7.18 (m, 5H), 5.59-5.63 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 3H), (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.69-2.70 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 4H), 1.50-1.78 (m, 7H), 1.32-1.36 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12 нМ.</p>	Пример 1
19	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3-метилбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 494.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.00</math> Гц, 1H), 7.44 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 4.77-7.48 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 4 нМ.</p>	Пример 1
20	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((гексил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триazol-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 474.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (t, <math>J = 6.80</math> Гц, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.21-1.29 (m, 6H), 0.84 (t, <math>J = 2.00</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 3 нМ.</p>	Пример 3

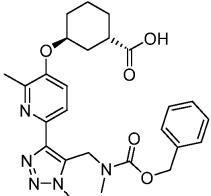
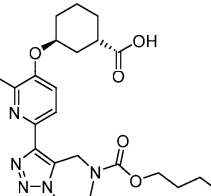
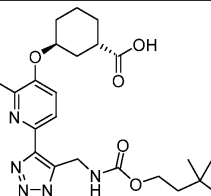
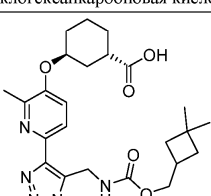
21	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-метоксиэтокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 448.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, <math>J = 9.60</math> Гц, 1H), 4.76-4.78 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 5H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1615 нМ.</p>	Пример 3
22	 <p>(1S,3S)-3-(2-метил-6-(1-метил-5-(((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.85 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H), 0.90 (s, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 35 нМ.</p>	Пример 3
23	 <p>(1S,3S)-3-(2-метил-6-(1-метил-5-(((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (t, <math>J = 7.60</math> Гц, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.23-1.31 (m, 4H), 0.88 (t, <math>J = 7.20</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 3 нМ.</p>	Пример 3
24	 <p>(1S,3S)-3-(2-метил-6-(1-метил-5-(((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 432.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 400 МГц, MeOD: <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.98 (t, <math>J = 6.40</math> Гц, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H),</p>	Пример 3

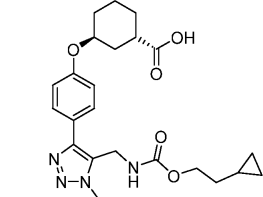
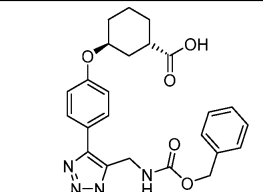
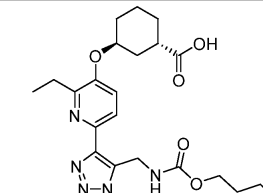
	(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((пропоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	1.55-1.78 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 7.20$ Гц, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 160 nM.	
25	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 446.0$ ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.82 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.56 (d, $J=14.0$ Гц, 2H), 2.44 (br. s., 3H), 2.07 - 1.39 (m, 10H), 0.82 (br. s., 6H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 51 nM.	Пример 3
26	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((неопентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 446.1$ ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.40 (br. s., 1 H) 7.99 (d, $J=9.05$ Гц, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.80, 2.93$ Гц, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.19 (s, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 1.87 - 2.17 (m, 4 H) 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 0.90 (s, 9 H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 44 nM.	Пример 3
27	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((пентилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 446.1$ ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.40 (br. s., 1 H), 8.00 (d, $J=8.80$ Гц, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.80, 2.69$ Гц, 1 H), 4.74 (br. s., 3H), 4.20 (s, 3 H), 4.02 (t, $J=6.60$ Гц, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 1.87 - 2.15 (m, 4 H), 1.44 - 1.85 (m, 6 H), 1.31 (br. s., 4 H), 0.92 (t, $J=7.34$ Гц, 3 H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 16 nM.	Пример 3

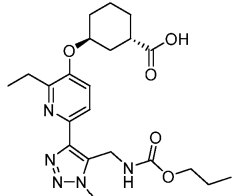
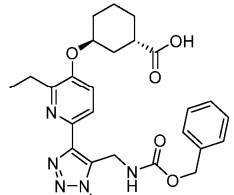
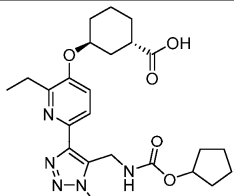
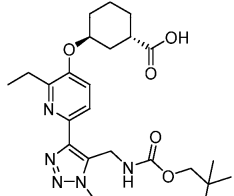
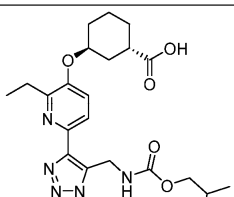


28	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентил-окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 458.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 12H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 18 нМ.</p>	Пример 3
29	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 432.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, <math>J = 8.00</math> Гц, 1H), 7.51 (dd, <math>J = 2.40, 8.80</math> Гц, 1H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.79 (d, <math>J = 6.80</math> Гц, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 5H), 0.88 (d, <math>J = 6.40</math> Гц, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 179 нМ.</p>	Пример 3
30	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CD_3OD</math>): <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.80</math> Гц, 1H), 7.45 (d, <math>J = 8.40</math> Гц, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.41 (s, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 120 нМ.</p>	Пример 3
31		<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 500.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.35 (br s, 1H), 7.97 (br d, <math>J=8.7</math> Гц, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 4.87 - 4.70 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (br d, <math>J=5.1</math> Гц, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 1.43 (m, 1H), 0.94 (br d, <math>J=5.1</math> Гц, 3H);</p>	Пример 1

	(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((4,4,4-трифтор-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота (Смесь диастереомеров при -CH <sub>3</sub> )	hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 102 нМ.	
32	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4,4,4-трифтор-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота (Смесь диастереомеров при -CH<sub>3</sub>)</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 514.1; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.69 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.30 - 1.62 (m, 11H), 1.06 (d, J=6.6 Гц, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 69 нМ	Пример 1
33	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 458.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ 7.81 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.03 - 1.41 (m, 14H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 11 нМ.	Пример 3
34	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M - H] <sup>-</sup> = 480.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.30 (br. s., 5H), 5.01 (br. s., 2H), 4.82 - 4.70 (m, 3H), 4.03 (br. s., 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 - 1.45 (m, 8H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 9 нМ, экстренный анализ на гистамин <i>in vivo</i> у мышей CD-1: -96% гистамина в дозе 1 мг/кг соединения по примеру 34.	Пример 3

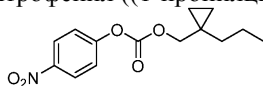
35	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 494.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.86 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.26 (m, 6H), 5.20 - 5.06 (m, 4H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.97 (br. s., 3H), 3.32 (br. s., 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (br. s., 3H), 2.05 - 1.41 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 56 нМ.</p>	Пример 2
36	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 457.9</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J=7.9</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J=8.2</math> Гц, 1H), 5.11 (br. s., 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 1.20 (m, 12H), 0.93 - 0.80 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 19 нМ.</p>	Пример 2
37	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилбутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 474.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.81 (d, <math>J=8.1</math> Гц, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 3H), 4.09 - 3.90 (m, 5H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 - 1.35 (m, 10H), 0.83 (br. s., 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12 нМ</p>	Пример 3
38	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилбутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 486.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J=8.4</math> Гц, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.47 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, <math>J=4.3</math> Гц, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.04 - 1.38 (m, 13H), 1.07 (br. s., 3H), 0.96 (br. s.,</p>	Пример 3

	(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота	3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 19 нМ.	
39	 <p>(±)-транс-3-(4-(5-(((2-циклопропилэтокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 443.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.79 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J=4.6 Гц, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 5H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.94 - 1.37 (m, 10H), 0.74 - 0.60 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.09 - -0.01 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 457 нМ.	Пример 4
40	 <p>(±)-транс-3-(4-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 465.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.65 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 7.03 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.46 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 1.47 (m, 8H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 664 нМ.	Пример 4
41	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 460.2; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Гц, 2H), 4.75 (br s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.64 (br d, J=15.9 Гц, 2H), 2.81 (q, J=7.3 Гц, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.84 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.45 (br s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 8 нМ.	Пример 1

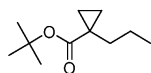
42	 <p>(1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((пропоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 446.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.44 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.73 (br d, J=18.6 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 - 3.75 (m, 10H), 2.80 (q, J=7.3 Гц, 1H), 1.99 (br d, J=16.2 Гц, 1H), 1.83 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (br s, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 3H), 0.78 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 788 нМ.</p>	Пример 1
43	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 494.4;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.46 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 5H), 5.00 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.56 (br s, 1H), 2.80 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.85 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.48 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 1.21 (br t, J=7.2 Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 8 нМ.</p>	Пример 1
44	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 472.1;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.77 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.61 (br t, J=10.5 Гц, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.86 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.62 (br d, J=9.5 Гц, 3H), 1.55 (br s, 3H), 1.51 (br s, 4H), 1.25 (br t, J=7.3 Гц, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 37 нМ.</p>	Пример 1
45	 <p>(1S,3S)-3-((2-этил-6-(1-метил-5-(((неопентилокси)карбонил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 474.4;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.49 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 4.77 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.01 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 3H);</p>	Пример 1
		<p>1.50 (br s, 1H), 1.25 (br t, J=7.5 Гц, 3H), 0.83 (br s, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 94 нМ.</p>	
46	 <p>(1S,3S)-3-((2-этил-6-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 460.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84 (br s, 1H), 7.49 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.78 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 2.83 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 2.61 (br t, J=10.4 Гц, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.86 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 1.25 (br t, J=7.2 Гц, 4H), 0.83 (br d, J=5.8 Гц, 6H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 120 нМ.</p>	Пример 1

В табл. 2 представлены соединения по дополнительным примерам, которые синтезировали с помощью промежуточных соединений, описанных далее.

Промежуточное соединение 2. 4-Нитрофенил ((1-пропилциклопропил)метил)карбонат



Промежуточное соединение 2А. трет-Бутил 1-пропилциклопропан-1-карбоксилат



К раствору LDA в THF (40 мл 0,8М раствора; 33,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям в течение 10 мин добавляли трет-бутил циклопропан карбоксилат (3,78 г, 26,6 ммоль). Раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, после чего по каплям добавляли 1-бромпропан (4,84 мл, 53,2 ммоль) в течение 20 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток перегоняли при пониженном давлении (20 Торр,  $\text{BP} = 95^{\circ}\text{C}$ ), получая указанное в заголовке соединение (2,99 г, выход 61%) в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (m, 2H), 0.92 (m, 3H), 0.61 (m, 2H).

Промежуточное соединение 2В. (1-Пропилциклопропил)метанол



К раствору промежуточного соединения 2А (250 мг, 1,36 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (103 мг, 2,71 ммоль) порциями при комнатной температуре; реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь последовательно обрабатывали водой (0,1 мл), 15% водн.  $\text{NaOH}$  (0,1 мл) и водой (0,3 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток перегоняли при пониженном давлении с получением слегка загрязненного указанного в заголовке соединения (186 мг) в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.44 (br s, 2H), 1.48-1.36 (m, 4H), 0.93 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H), 0.44-0.27 (m, 4H).

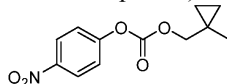
Промежуточное соединение 2.

К раствору промежуточного соединения 2В (155 мг, 1,36 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,44 мл, 5,43 ммоль) и 4-нитрофенил хлорформат (410 мг, 2,04 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент 0-25%  $\text{EtOAc}$  в гексанах), получая указанное в заголовке промежуточное соединение 2 (226 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=9.1$  Гц, 2H), 7.42 (d,  $J=9.1$  Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.45 (m, 4H), 0.96 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H), 0.58 (m, 2H), 0.51 (m, 2H).

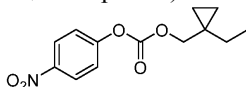
Следующие промежуточные соединения получали с использованием такой же последовательности синтеза, как для промежуточного соединения 2, начиная с трет-бутил циклопропанкарбоксилата или трет-бутил циклобутанкарбоксилата, и затем подвергали алкилированию соответствующим алкилиодидом или алкилбромидом.

Промежуточное соединение 3. (1-Метилциклопропил)метил (4-нитрофенил)карбонат



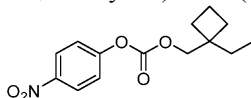
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 7.40 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.60 (m, 2H), 0.47 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4. (1-Этилциклопропил)метил (4-нитрофенил)карбонат



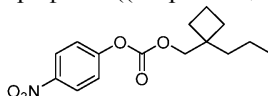
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 7.39 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.48 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 0.98 (t,  $J=7.4$  Гц, 3H), 0.54 (m, 4H).

Промежуточное соединение 5. (1-Этилциклобутил)метил(4-нитрофенил)карбонат



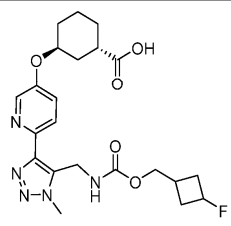
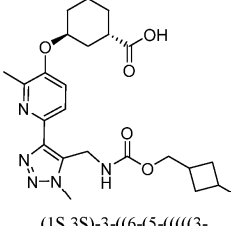
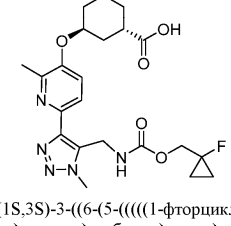
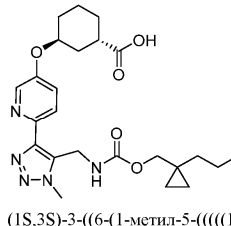
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=9.4$  Гц, 2H), 7.42 (d,  $J=9.4$  Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.99-1.83 (m, 6H), 1.63 (q,  $J=7.4$  Гц, 2H), 0.90 (t,  $J=7.4$  Гц, 3H).

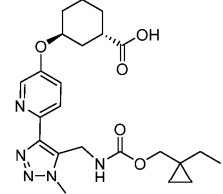
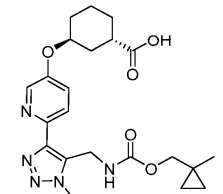
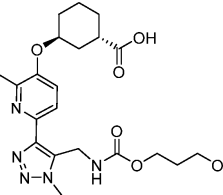
Промежуточное соединение 6. 4-Нитрофенил((1-пропилциклобутил)метил)карбонат



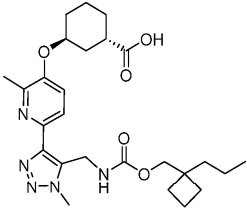
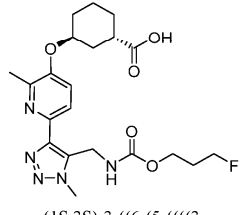
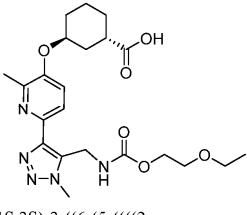
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=9.4$  Гц, 2H), 7.42 (d,  $J=9.4$  Гц, 2H), 4.26 (s, 2H), 1.99-1.85 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.3$  Гц, 3H).

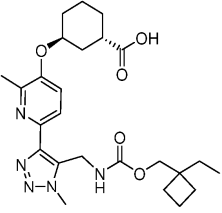
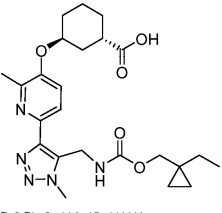
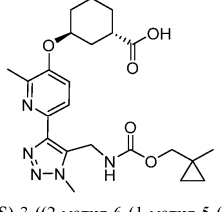
Таблица 2

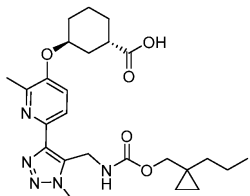
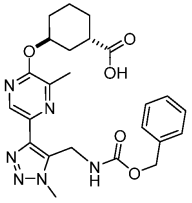
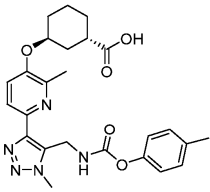
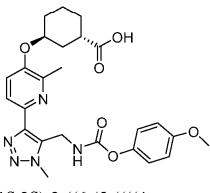
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
47	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь цис/транс изомеров)</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 462;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.22 - 5.02 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.43 (m, 4H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 854 нМ.</p>	Пример 5
48	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь цис/транс изомеров фторциклобутана)</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 476;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.28 - 2.04 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.42 (m, 4H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 48 нМ.</p>	Пример 1
49	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-фторциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 462;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.48 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.74 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 602 нМ.</p>	Пример 1
50	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((1-пропилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 472;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 2.7 Гц, 1H), 7.33 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 4H), 0.79 (t, J=7.1 Гц, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.27 (br s, 2H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 28 нМ.</p>	Пример 5

51	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 258</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.35 (d, <math>J=2.4</math> Гц, 1H), 7.97 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.53 (dd, <math>J=8.7, 2.6</math> Гц, 1H), 7.48 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82 - 3.53 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.28 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 62 нМ.</p>	Пример 5
52	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((1-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.37 (d, <math>J=2.1</math> Гц, 1H), 7.99 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.54 (dd, <math>J=8.9, 2.7</math> Гц, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.03 (br s, 3H), 0.41 (br s, 2H), 0.28 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 81 нМ.</p>	Пример 5
53	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-метокси)пропокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 462</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.48 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.18 (br s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.45 (m, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 342 нМ.</p>	Пример 1

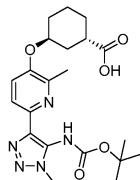


54	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-пропилциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 500</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.48 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 14H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.23 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.75 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 58 нМ.</p>	Пример 1
55	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3-фторпропокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 450</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 411 нМ.</p>	Пример 1
56	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-этоксизетокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 462</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.74 (br d, <math>J=5.5</math> Гц, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 5H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.39 (m, 4H), 1.04 (t, <math>J=7.0</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 885 нМ.</p>	Пример 1

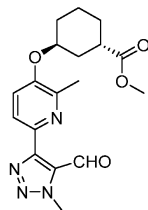
57	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((1-этилциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 486</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.93 - 3.48 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.33 (m, 15H), 0.77 - 0.66 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 68 нМ.</p>	Пример 1
58	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((1-этилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.48 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.50 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.31 - 0.26 (m, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 38 нМ.</p>	Пример 1
59	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((1-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 458</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (br d, <math>J=7.6</math> Гц, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.13 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (br s, 3H), 1.93 - 1.50 (m, 8H), 1.00 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.31 - 0.23 (m, 2H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 48 нМ.</p>	Пример 1

60	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-пропилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 486</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7.82 (br d, <math>J=7.7</math> Гц, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.48 (br d, <math>J=8.0</math> Гц, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 2.09 - 1.41 (m, 8H), 1.33 - 1.14 (m, 4H), 0.78 (m, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.27 (br s, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12 нМ.</p>	Пример 1
61	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p><math>[M + H]^+ = 481</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.81 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 5.54 (br. s., 1H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.85 (tt, <math>J=11.3, 3.5</math> Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (d, <math>J=14.0</math> Гц, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.55 (m, 5H)</p> <p>Экстренный анализ на гистамин in vivo у мышей CD-1: -63% гистамина в дозе 1 мг/кг соединения по примеру 61.</p>	Пример 1
62	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((трет-бутилокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p><math>[M + H]^+ = 480.2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.07 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 7.71 (br d, <math>J=8.8</math> Гц, 1H), 7.12 (d, <math>J=8.1</math> Гц, 2H), 6.94 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 1.59 (m, 9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 148 нМ.</p>	Пример 1
63	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-метокси-фенокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p><math>[M + H]^+ = 496.2</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.06 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 7.61 (br d, <math>J=9.2</math> Гц, 1H), 6.98 (d, <math>J=9.2</math> Гц, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.58 (m, 8H); hLPA<sub>1</sub></p> <p>IC<sub>50</sub> = 792 нМ.</p>	Пример 1

Пример 64. (1S,3S)-3-((6-(5-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



64А. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(формил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-циклогексан-1-карбоксилат



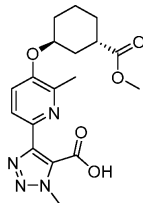
К перемешиваемому раствору метил (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиформил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (синтезированного аналогично соответствующему сложному изопропиловому эфиру по примеру 1Е; 3,28 г, 9,10 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45,5 мл) добав-

ляли  $\text{NaHCO}_3$  (3,82 г, 45,5 ммоль) и периодинан Десс-Мартин (4,63 г, 10,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество отфильтровывали через Celite® и промывали EtOAc. Объединенные фильтраты промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (120 г колонка Redisep®  $\text{SiO}_2$ ; изократическое элюирование 60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (3,10 г, 95%).

LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.24 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.80-1.59 (m, 4H).

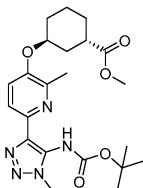
64B. 4-(5-(((1S,3S)-3-(Метоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



К смеси соединения по примеру 64A (260 мг, 0,725 ммоль),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (435 мг, 3,63 ммоль), 2-метил-2-бутена (0,617 мл 2,0 М раствора в THF; 5,80 ммоль), воды (0,2 мл) и *t*-BuOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{NaClO}_2$  (131 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем выливали в рассол и экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. Неочищенную кислоту использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52-8.19 (m, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 3H), 3.78-3.63 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H).

64C. Метил (1S,3S)-3-(((6-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь соединения по примеру 64B (60 мг, 0,160 ммоль), дифенилфосфорилазида (63 мкл, 0,288 ммоль), 2-метилпропан-2-ола (36 мг, 0,240 ммоль), TEA (89 мкл, 0,641 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Анализ LC/MS показал образование желаемого продукта. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (12 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 80% EtOAc в гексанах в течение 30 мин и 80% EtOAc/гексаны в течение 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,135 ммоль, выход 84%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.81 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 4.84-4.62 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 3H), 3.76-3.67 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 3H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 8H), 1.58-1.48 (m, 9H)

Пример 64.

К перемешиваемому раствору соединения по примеру 64C (30 мг, 0,067 ммоль) в THF (1,5 мл), MeOH (0,100 мл) и воде (0,15 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0М водный раствор LiOH (0,101 мл, 0,202 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 2,3 путем добавления по каплям 1М водн. HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной HPLC ((Sunfire C18, 150×19 мм; 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде (pH: 4,5); подвижная фаза B: MeCN, скорость потока: 15 мл/мин; время (мин)/%B: 0/20, 25/60; время удерживания: 15,19 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,031 ммоль, выход 46,5%).

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.2$ .

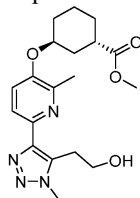
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-7.85 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 3H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 9H).

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$ . hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 54 нМ.

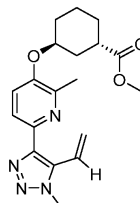
В табл. 3 приведены соединения по дополнительным примерам. Некоторые из этих соединений по

примерам (103-107) синтезировали с использованием триазол-этанольного промежуточного соединения 7 (показано ниже). В частности, промежуточное соединение 7, спирт, превращали в соединения по следующим примерам с использованием такого же способа и методики, как показано на схеме 1 и проиллюстрировано с помощью 5-стадийного превращения промежуточного соединения 1E в соединение по примеру 1.

Промежуточное соединение 7. 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



7A. 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 суспензии  $\text{Ph}_3\text{PCl}_3\text{Br}$  (3,77 г, 10,6 ммоль) в THF (70 мл) при 0°C добавляли KOtBu (0,947 г, 8,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор соединения по примеру 241A (2,52 г, 7,03 ммоль) в THF (10 мл), который перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разбавляют EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (220 г колонка Redisep®  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой смолы (2,2 г, 88%).

LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.0$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.42 (dd,  $J=18.3, 12.0$  Гц, 1H), 7.20 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.93-5.88 (m, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (tt,  $J=10.5, 3.9$  Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16 (br d,  $J=13.8$  Гц, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 3H).

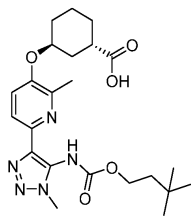
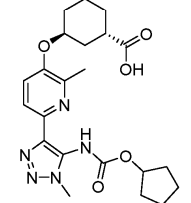
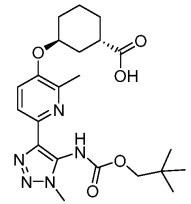
Промежуточное соединение 7.

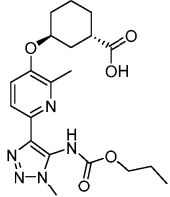
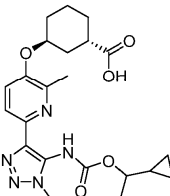
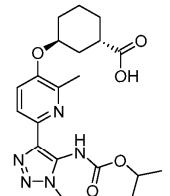
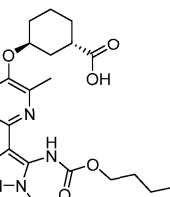
К раствору промежуточного соединения 7A (1,45 г, 4,07 ммоль) в THF (13,6 мл) при 0°C по каплям добавляли 9-BBN (17,9 мл 0,5 М раствора в THF; 8,95 ммоль). Ледяную баню убрали и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C. Добавляли раствор тетрагидрата пербората натрия (2,50 г, 16,3 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч; затем добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (120 г колонка Redisep®  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,37 г, 24%).

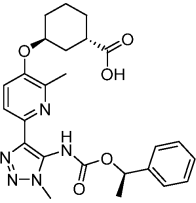
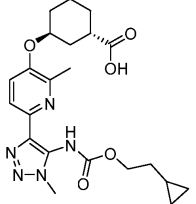
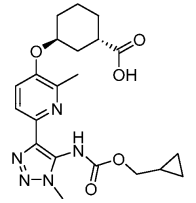
LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.71-6.42 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (td,  $J=5.6, 1.4$  Гц, 2H), 2.83 (tt,  $J=10.3, 3.9$  Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.14 (dt,  $J=13.9, 4.3$  Гц, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 4H).

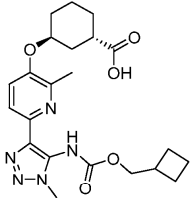
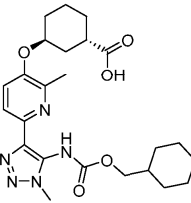
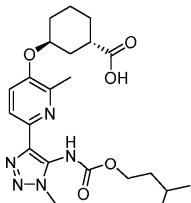
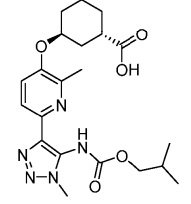
Таблица 3

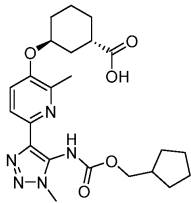
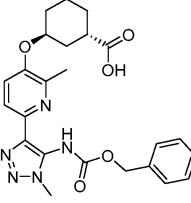
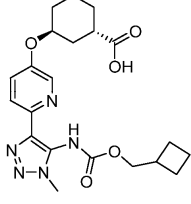
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
65	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилбутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.24 – 8.09 (m, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 1H), 4.93 – 4.80 (m, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 7H), 4.29 – 4.14 (m, 3H), 4.12 – 3.95 (m, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.63 (m, 3H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 2.01 – 1.51 (m, 9H), 1.11 – 0.75 (m, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 75 нМ.</p>	Пример 64 и Схема 7
66	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.68 – 7.42 (m, 2H), 5.14 – 4.94 (m, 1H), 4.86 – 4.67 (m, 3H), 3.69 – 3.29 (m, 3H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.37 – 1.28 (m, 16H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 68 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
67	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((неопентилокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.23 – 8.06 (m, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 1H), 4.96 – 4.78 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 3H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 3H), 2.28 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.62 (m, 7H), 1.10 – 0.90 (m, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 72 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7

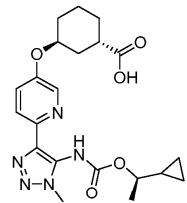
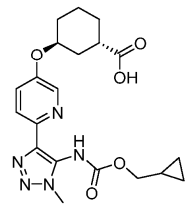
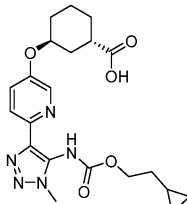
68	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(пропоксикарбонил)амино)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 418.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.23 – 8.08 (m, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 1H), 5.48 – 5.04 (m, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 5H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 3H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.59 (m, 9H), 1.04 – 0.92 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 89 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
69	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((1-циклопропилэтокси)карбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота (смесь диастереомеров при <math>-CH_3</math>)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.54 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.28 – 2.11 (m, 6H), 1.85 – 1.54 (m, 4H), 1.49 – 1.17 (m, 4H), 1.06 – 0.87 (m, 4H), 0.26 to -0.04 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 85 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
70	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изопропоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 418.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.27 – 8.09 (m, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 1H), 6.66 – 6.12 (m, 1H), 5.05 – 4.79 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 3H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 2.06 – 1.60 (m, 8H), 1.38 – 1.16 (m, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 129 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
71	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(пропоксикарбонил)амино)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.20 – 8.01 (m, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 4.93 – 4.73 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 4.11 – 3.97 (m, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 4H), 2.25 – 1.61 (m, 11H), 1.45 – 1.26 (m, 4H), 1.00 – 0.84 (m, 3H);</p>	Пример 64 и схема 7

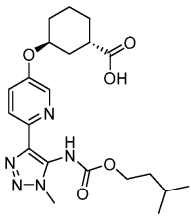
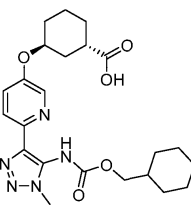
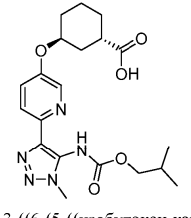
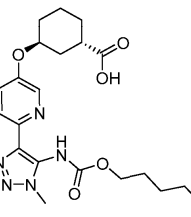
	(((пентилокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 6 нМ.	
72	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 480.1; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 – 8.02 (m, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 5.92 – 5.75 (m, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.05 – 1.73 (m, 6H), 1.70 – 1.56 (m, 4H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 26 нМ.	Пример 64 и схема 7
73	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 444.1; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 7.97 – 7.69 (m, 2H), 4.95 – 4.76 (m, 1H), 4.29 – 4.01 (m, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 3H), 2.83 – 2.49 (m, 4H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.33 (m, 8H), 0.84 – 0.56 (m, 1H), 0.45 – 0.17 (m, 2H), 0.06–0.08 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 11 нМ.	Пример 64 и схема 7
74	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 430.2; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.08 – 7.85 (m, 2H), 5.08 – 4.76 (m, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 5H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 3H), 2.67 – 2.63 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 3H), 1.84 – 1.56 (m, 4H), 1.29 – 1.03 (m, 1H), 0.71 – 0.52 (m, 2H), 0.45 – 0.13 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 14 нМ.	Пример 64 и схема 7

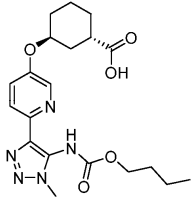
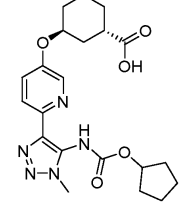
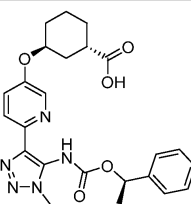


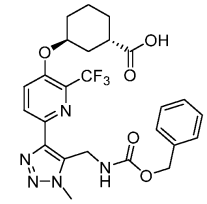
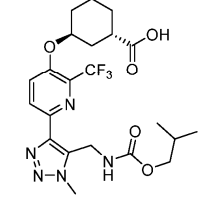
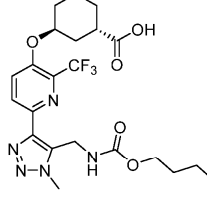
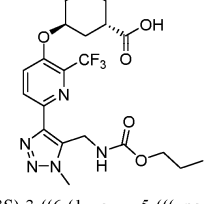
75	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((циклобутилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.81 – 7.65 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 2H), 4.01 (br d, <math>J=4.7</math> Гц, 3H), 3.88 (s, 4H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 5H), 2.45 – 2.29 (m, 4H), 2.10 – 1.40 (m, 7H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
76	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((циклогексилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.21 – 8.10 (m, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.18 – 6.61 (m, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 3H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 2.04 – 1.40 (m, 14H), 1.40 – 1.08 (m, 3H), 1.05 – 0.86 (m, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 19 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
77	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изопентилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.07 – 7.94 (m, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 1H), 4.88 – 4.70 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 4H), 1.80 – 1.68 (m, 6H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.02 – 0.91 (m, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 20 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
78	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изобутокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 432.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.18 – 8.06 (m, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 4.94 – 4.74 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 3H), 2.23 – 1.62 (m, 10H), 0.98 (d, <math>J=6.6</math> Гц, 6H);</p>	Пример 64 и схема 7

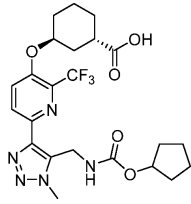
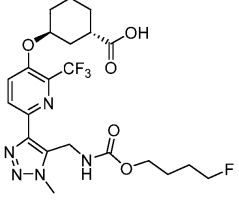
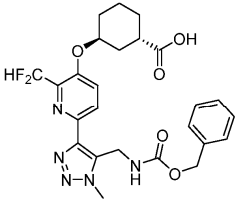
	карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 29 нМ.	
79	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 458.2; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.68 – 8.29 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 4.92 – 4.77 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 5H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 3H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 2.00 – 1.53 (m, 13H), 1.35 – 1.19 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 32 нМ.	Пример 64 и схема 7
80	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 466.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.49 – 7.14 (m, 7H), 5.27 – 4.98 (m, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 1H), 4.01 – 3.76 (m, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 4H), 2.37 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.41 (m, 4H). hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 37 нМ.	Пример 64 и схема 7
81	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 430.4; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.29 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.9, 2.7 Гц, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 2.57 – 2.55 (m, 2H), 2.24 – 1.31 (m, 14H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 56 нМ.	Пример 64 и схема 7

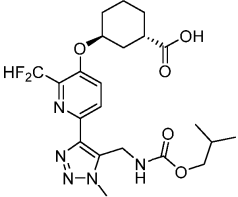
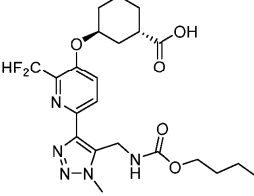
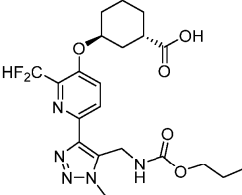
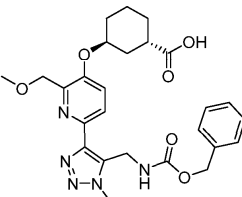
82	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-циклопропил-этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 430.3;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84 - 9.04 (m, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 2.01 - 1.42 (m, 9H), 1.39 - 0.82 (m, 3H), 0.61 - 0.16 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 79 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
83	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклопропил-метокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 416.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (br s, 1H), 7.67 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.73 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.44 (br d, J=8.5 Гц, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.01 - 0.63 (m, 1H), 0.42 - -0.20 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 178 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
84	 <p>(1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-циклопропил-этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 430.1;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.4 Гц, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.23 (m, 8H), 0.48 - 0.20 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 38 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7

85	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изопентилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 432.3;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (br s, 1H), 7.87 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.19 - 3.42 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.89 (br d, J=18.0 Гц, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (br s, 3H), 0.82 (br d, J=6.7 Гц, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 115 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
86	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((циклогексилметокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 458.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.01 - 3.59 (m, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 2.06 - 0.57 (m, 18H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 36 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
87	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изобутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 418.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 1.95 - 1.43 (m, 9H), 1.04 - 0.51 (m, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 219 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
88		<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 432.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.75</p>	Пример 64 и схема 7

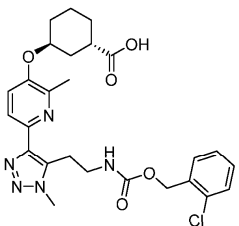
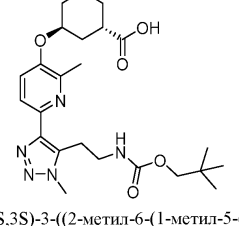
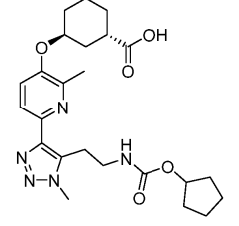
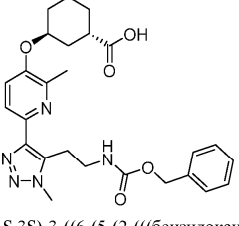
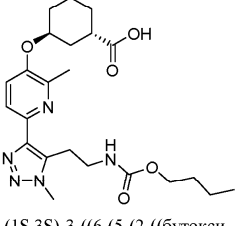
	(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((пентил-окси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	(br s, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 6H), 1.25 (br d, $J=8.2$ Гц, 3H), 0.82 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 34 нМ.	
89	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 418.2; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 - 8.09 (m, 1H), 7.98 - 7.25 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.14 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 1.88 (br s, 2H), 1.73 (br s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 0.84 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 66 нМ.	Пример 64 и схема 7
90	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((циклопентилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 430.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.45 - 9.28 (m, 1H), 8.52 - 8.10 (m, 1H), 7.88 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=8.9, 2.4$ Гц, 1H), 5.07 - 4.90 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.39 (m, 13H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 149 нМ.	Пример 64 и схема 7
91	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((R)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 465.9; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 (br s, 1H), 7.86 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.49 (br dd, $J=8.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 5.99 - 5.62 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.67 (br s, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 6H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 35 нМ.	Пример 64 и схема 7

92	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 534.0;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.25 (br d, J=8.5 Гц, 1H),        7.93 (br d, J=8.5 Гц, 1H),        7.53 (br s, 1H), 7.16-7.43        (m, 5H), 5.01 (m, 3H), 4.80        (br d, J=4.6 Гц, 2H), 4.06        (br s, 3H), 2.55 (m, 1H),        1.20-2.15 (m, 8H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 14 нМ.</p>	Пример 1
93	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 500.0;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.25 (br d, J=8.9 Гц, 1H),        7.94 (br d, J=8.9 Гц, 1H),        7.35 (br s, 1H), 5.00 (br s,        2H), 4.75 (br s, 2H), 4.06        (s, 3H), 3.09-3.82 (m, 1H),        2.56-2.62 (m, 1H), 1.35-        2.14 (m, 9H), 0.82 (br d,        J=4.9 Гц, 6H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 25 нМ.</p>	Пример 1
94	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 499.8;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.25 (d, J=8.9 Гц, 1H),        7.94 (br d, J=8.9 Гц, 1H),        7.32 (br s, 1H), 5.00 (br s,        2H), 4.75 (br s, 2H), 4.06        (s, 3H), 3.92 (br s, 1H),        2.56-2.62 (m, 1H), 1.18-        2.15 (m, 12H), 0.84 (br s,        3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 14 нМ.</p>	Пример 1
95	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-(((пропокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 486.1;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.25 (d, J=8.9 Гц, 1H),        7.94 (br d, J=8.9 Гц, 1H),        7.34 (br s, 1H), 5.01 (br s,        1H), 4.76 (br s, 2H), 4.07        (s, 3H), 3.88 (br s, 2H),        2.58 (br s, 1H), 1.14-2.17        (m, 10H), 0.83 (br s, 3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 867 нМ.</p>	Пример 1

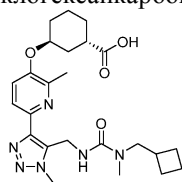
	4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота		
96	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 512.0;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.25 (br d, J=8.9 Гц, 1H),        7.94 (br d, J=9.2 Гц, 1H),        7.27 (br t, J=5.3 Гц, 1H),        4.96-5.10 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.57-4.80 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 0.95-2.17 (m, 16H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 33 нМ.</p>	Пример 1
97	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 518.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (METHANOL-d<sub>4</sub>) δ:        8.27 (d, J=8.8 Гц, 1H),        7.86 (d, J=9.0 Гц, 1H),        4.68-5.05 (m, 1H), 4.29-4.52 (m, 4H), 4.19 (s, 3H),        4.06 (br t, J=5.8 Гц, 2H),        2.73 (br t, J=10.2 Гц, 1H),        1.38-2.30 (m, 12H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 25 нМ.</p>	Пример 1
98	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 516.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:        8.16 (br d, J=8.5 Гц, 1H),        7.82 (br d, J=8.5 Гц, 1H),        7.54 (br s, 1H), 6.97-7.43 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.77 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.66 (br t, J=10.8 Гц, 1H), 1.32-2.17 (m, 8H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 33 нМ.</p>	Пример 1

99	 <p>(1S,3S)-3-((2-(дифторметил)-6-(5-((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 482.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:  7.88 (br d, J=8.4 Гц, 1H),  7.64 (br d, J=8.2 Гц, 1H),  6.99-7.44 (m, 1H), 4.65 (br dd, J=11.7, 4.8 Гц, 4H),  3.36-3.81 (m, 5H), 2.63-2.80 (m, 1H), 0.98-2.24 (m, 15H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 71 нМ.</p>	Пример 1
100	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 482.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:  8.16 (br d, J=8.9 Гц, 1H),  7.83 (d, J=8.9 Гц, 1H),  7.35 (br s, 1H), 7.01-7.28 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H),  4.72 (br d, J=4.3 Гц, 2H),  4.10 (s, 3H), 3.94 (br s, 2H), 2.67 (br t, J=10.7 Гц, 1H), 1.17-2.18 (m, 12H),  0.86 (br t, J=6.7 Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 39 нМ.</p>	Пример 1
101	 <p>(1S,3S)-3-((2-(дифторметил)-6-(1-метил-5-((пропоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 468.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:  8.16 (br d, J=8.8 Гц, 1H),  7.83 (d, J=8.9 Гц, 1H),  7.36 (br s, 1H), 6.97-7.30 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H),  4.72 (br d, J=4.6 Гц, 2H),  4.10 (s, 3H), 3.90 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 2.67 (br t, J=10.8 Гц, 1H), 1.33-2.15 (m, 10H), 0.84 (br t, J=6.9 Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2025 нМ.</p>	Пример 1
102	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 510.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:  7.95 (br d, J=8.5 Гц, 1H),  7.85 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.49-4.73 (m, 7H), 4.12 (s, 3H), 2.65 (br t, J=10.5 Гц, 1H), 1.33-2.16 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 30 нМ.</p>	Пример 1

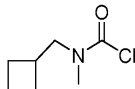


	триазол-4-ил)-2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота		
103	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((2-хлорбензил)окси)карбонил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 528.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.83 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (br d, J=7.3 Гц, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53 - 3.15 (m, 3H), 2.64 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 1.42 (m, 8H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 595 нМ.	Пример 1 и схема 1 через промеж. соед. 7
104	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-((неопентилокси)карбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 474.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.83 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.22 (m, 6H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.94 - 1.40 (m, 7H), 0.84 (s, 9H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1364 нМ.	Пример 1 и схема 1 через промеж. соед. 7
105	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((циклопентилокси)карбонил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 472.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.97 - 4.68 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.42 - 3.13 (m, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.39 (m, 15H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1833 нМ.	Пример 1 и схема 1 через промеж. соед. 7
106	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 493.9; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.08 - 3.78 (m, 3H), 3.51 - 3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 1.77 - 1.43 (m, 5H), 1.33 - 1.10 (m, 2H), 0.78 (br d, J=6.1 Гц, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 525 нМ.	Пример 1 и схема 1 через промеж. соед. 7
107	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(2-((бутоксикарбонил)амино)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 460.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 3H), 2.64 (br t, J=10.4 Гц, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 6H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 0.86 (br t, J=7.2 Гц, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1464 нМ.	Пример 1 и схема 1 через промеж. соед. 7

Пример 108. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(Циклобутилметил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота



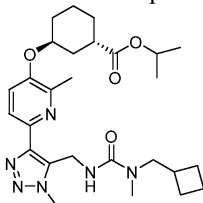
108A. (Циклобутилметил)(метил)карбаминовой кислоты хлорангидрид



К раствору трифосгена (269 мг, 0,91 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор 1-циклобутил-N-метилметанамина (150 мг, 1,51 ммоль) и пиридина (183 мкл, 2,27 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин, затем гасили путем осторожного добавления 0,1н.  $\text{HCl}$  (5 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (239 мг, 1,48 ммоль, выход 98%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.57-3.44 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 3H), 2.66 (dt,  $J=15.7$ , 7.8 Гц, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.02-1.73 (m, 4H).

108B. (1S,3S)-Изопропил 3-((6-(5-((3-(циклобутилметил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



Соединение по примеру 108A (18 мг, 0,11 ммоль) добавляли к раствору соединения по примеру 1H (28 мг, 0,072 ммоль) и TEA (12 мкл, 0,087 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  с последующим добавлением DMAP (1 мг, 7 мкмоль). Через 10 мин при  $0^\circ\text{C}$  реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (4 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$ /гексан в течение 10 мин), получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 0,068 ммоль, выход 94%) в виде прозрачного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.92 (br t,  $J=6.1$  Гц, 1H), 5.05 (quin,  $J=6.3$  Гц, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.60 (d,  $J=6.3$  Гц, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.24 (d,  $J=7.2$  Гц, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (dt,  $J=15.5$ , 7.9 Гц, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.03-1.58 (m, 13H), 1.29-1.24 (m, 6H).

Пример 108.

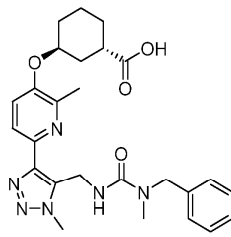
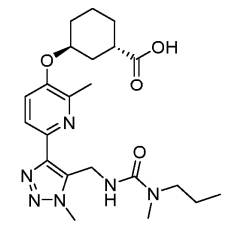
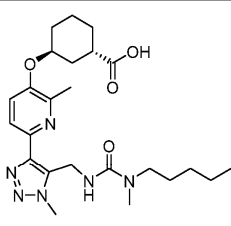
Смесь соединения по примеру 108B (32 мг, 0,062 ммоль) и водного 1,0 M раствора  $\text{NaOH}$  (0,31 мл, 0,31 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 4 с помощью TFA и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка Sunfire C18 30×100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; непрерывный градиент от 30% B до 100% B в течение 10 мин + 2 мин времени удерживания при 100% B, где A = 90:10:0,1  $\text{H}_2\text{O}$ :MeCN:TFA и B = 90:10:0,1 MeCN: $\text{H}_2\text{O}$ :TFA) с получением указанного в заголовке соединения (соль TFA; 35 мг, 0,059 ммоль, выход 94%) в виде чистого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 8.00 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.34 (d,  $J=7.2$  Гц, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (dt,  $J=15.2$ , 7.7 Гц, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.09-1.62 (m, 14H);

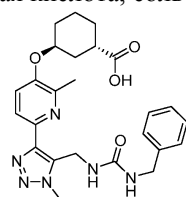
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.1$ ; hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 82 нМ.

Соединения по примерам в табл. 4 синтезировали в соответствии с методиками, описанными для получения соединения по примеру 108.

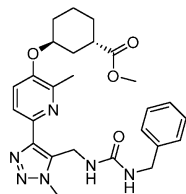
Таблица 4

Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные
109	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензил-3-метил-уреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 493.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.21 (d, <math>J=9.1</math> Гц, 1H), 8.00 (d, <math>J=9.1</math> Гц, 1H), 7.44 - 7.11 (m, 5H), 4.89 (br. s., 1H), 4.68 - 4.47 (m, 4H), 4.15 (br. s., 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (br. s., 1H), 2.73 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.58 (m, 7H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 85 нМ.</p>
110	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-метил-3-пропилуреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 445.5</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.21 (d, <math>J=9.1</math> Гц, 1H), 8.00 (d, <math>J=9.1</math> Гц, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.26 (t, <math>J=7.3</math> Гц, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.51 (m, 3H), 0.90 (t, <math>J=7.4</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 217 нМ.</p>
111	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-метил-3-пентилуреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 473.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7.93 (br d, <math>J=7.0</math> Гц, 1H), 7.63 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.64 (br s, 1H), 3.10 (br t, <math>J=7.3</math> Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (br t, <math>J=10.7</math> Гц, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 5H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 0.98 (m, 5H), 0.74 (t, <math>J=7.3</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 226 нМ</p>

Пример 112. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-Бензилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA



112А. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору метил (1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (синтезированного аналогично соответствующему сложному изопропиловому эфиру по примеру 1H, 30 мг, 0,083 ммоль) в DCE (1,7 мл), добавляли Et<sub>3</sub>N (29 мкл, 0,21 ммоль), а затем CDI (27,1 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли бензиламин (23 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, которую нейтрализовали до pH 7 с помощью 1 М водн. HCl, затем экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные органи-

ческие экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (41 мг, 100%) в виде прозрачного бесцветного остатка. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.4$ .

Пример 112.

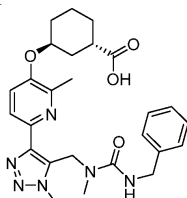
К раствору соединения по примеру 112A (41 мг, 0,083 ммоль) в THF (0,56 мл) добавляли 1,0 М водн. LiOH (0,42 мл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 1:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (1,5 мл) и добавляли TFA для доведения значения pH до 3. Этот продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 MeCN: H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 10-100% B в течение 10 мин, затем удержание в течение 2 мин при 100% B; скорость потока: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.4$ .

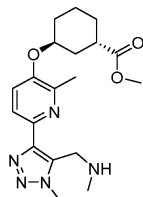
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O) δ 7.90 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.59 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.81 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.68-1.44 (m, 4H).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 63 нМ.

Пример 113. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензил-1-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA.



113A. Метил (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((метиламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

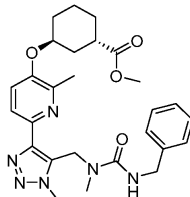


К раствору альдегида по примеру 64A (325 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (3,6 мл) при комнатной температуре добавляли MeNH<sub>2</sub>·HCl (92 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (85 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем распределяли между EtOAc и 1,0 М водн. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая вязкое желтое масло. Остаток подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая указанное в заголовке соединение (180 мг, 53%) в виде прозрачного бесцветного масла.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374.2$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.89 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.82-1.61 (m, 4H).

113B. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензил-1-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения по примеру 113A (20 мг, 0,054 ммоль) в DCE (1,1 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (52 мкл, 0,38 ммоль), а затем трифосген (24 мг, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин; затем добавляли бензиламин (35 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (со временем происходило образование белого осадка) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 0,5

М водн. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывали 1,0 М водн. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> и рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (27 мг, 100%) в виде прозрачного бледно-желтого масла. Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 507.4.

Пример 113.

К раствору соединения по примеру 113В (27 мг, 0,053 ммоль) в THF (0,36 мл) добавляли 1,0 М водн. LiOH (0,27 мл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18,5 ч, затем распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза) и эти объединенные органические экстракты отбрасывали. Водный слой подкисляли 1н. водн. HCl до pH 5 и затем экстрагировали EtOAc (3 раза). Эти объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 15-100% В в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин) обеспечила получение указанного в заголовке соединения (8 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

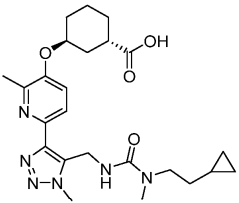
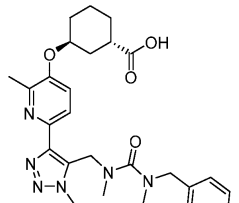
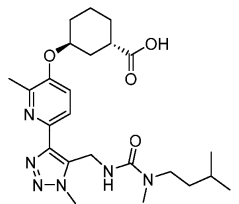
LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 493.3.

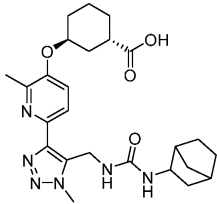
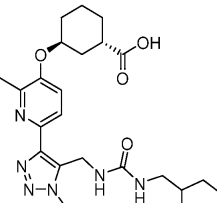
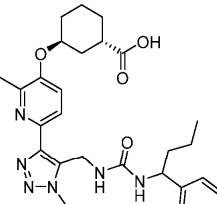
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.27 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 4H).

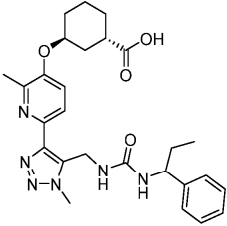
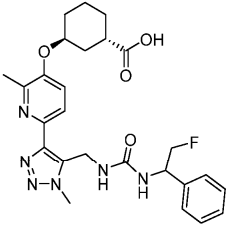
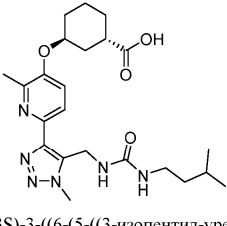
Обнаружен 31 из 32 протонов, пропущен кислотный протон. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 218 нМ.

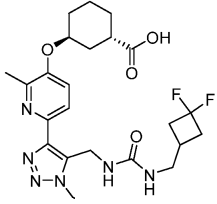
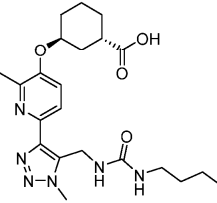
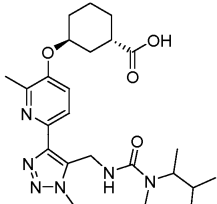
Соединения по примерам в табл. 5 синтезировали в соответствии с методиками, описанными для получения соединений по примерам 112 и 113.

Таблица 5

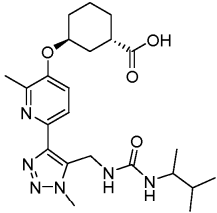
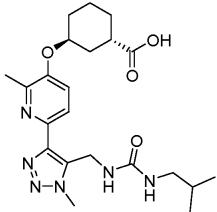
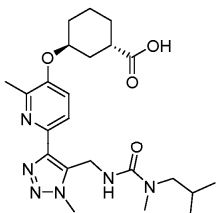
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
114	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(2-циклопропил-этил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 471.3;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O) δ 7.96 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.25 (q, J=7.2 Гц, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 1H), 0.31 - 0.24 (m, 2H), -0.05 - -0.13 (m, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 112 нМ.</p>	Пример 112
115	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-бензил-1,3-диметилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 507.3;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H). Пропущен кислотный протон;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 166 нМ.</p>	Пример 113
116	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-изопентил-3-метил-уреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 473.2;</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.60 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 0.75 (d, J=6.4 Гц, 6H).</p> <p>Обнаружено 34 из 36 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 92 нМ.</p>	Пример 112

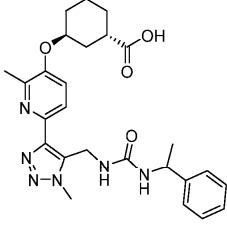
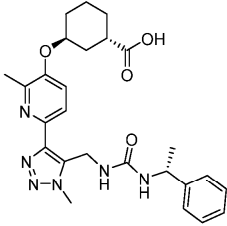
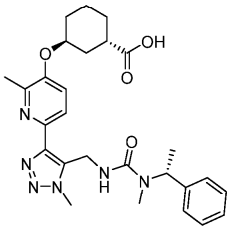
117	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(бицикло [2.2.1] гептан-2-ил)уреидо)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 483.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 - 7.82 (m, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.70 - 1.37 (m, 6H), 1.34 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 1H), 0.68 - 0.51 (m, 1H). Обнаружен 31 из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 420 нМ.</p>	Пример 112
118	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(2-метилбутил)уреидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.85 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 1H), 0.82 - 0.66 (m, 6H). Обнаружен из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 105 нМ.</p>	Пример 112
119	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(1-фенилбутил)уреидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 521.5</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.86 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.52 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 4.79 (br s, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 6H), 1.23 - 1.04 (m, 2H), 0.78 (br t, <math>J=7.3</math> Гц, 3H). Обнаружено 33 из 36 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 187 нМ.</p>	Пример 112

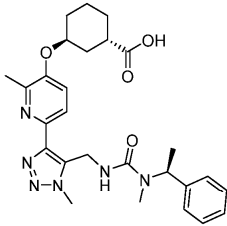
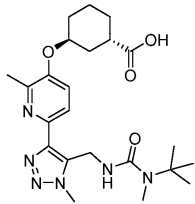
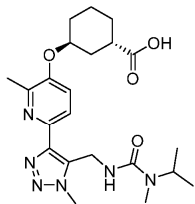
120	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(1-фенилпропил)уреидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 507.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.89 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.56 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (br d, <math>J=6.7</math> Гц, 3H), 4.81 (br s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 6H), 0.74 (br t, <math>J=7.2</math> Гц, 3H). Обнаружено 28 из 34 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 238 нМ.</p>	Пример 112
121	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-(2-фтор-1-фенилэтил)уреидо)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 511.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.68 - 4.37 (m, 4H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.41 (m, 4H). Обнаружено 28 из 31 протона;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 555 нМ.</p>	Пример 112
122	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-изопентил)уреидо)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.90 (br d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.61 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.96 (br t, <math>J=7.2</math> Гц, 2H), 2.62 (br t, <math>J=10.4</math> Гц, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 5H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 0.80 (d, <math>J=6.4</math> Гц, 6H). Обнаружено 28 из 34 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 101 нМ.</p>	Пример 112

123	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-(3,3-дифторциклобутил)метил)уреидо)-метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 493.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.92 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.65 (br d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 4H). Обнаружен 21 из 30 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 929 нМ.</p>	Пример 112
124	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бутилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 445.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.90 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.61 (br d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.95 (br t, <math>J=6.7</math> Гц, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 0.80 (t, <math>J=7.2</math> Гц, 3H). Обнаружено 26 из 32 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 434 нМ.</p>	Пример 112
125	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-метил-3-(3-метилбутан-2-ил)уреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомер 1)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 473.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.91 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.60 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.56 (br s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 5H), 0.96 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 3H), 0.81 (d, <math>J=6.4</math> Гц, 3H), 0.57 (br d, <math>J=6.4</math> Гц, 3H). Обнаружен 31 из 36 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1,206 нМ.</p>	Пример 112

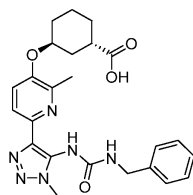


126	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(3-метилбутан-2-ил)уреидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (диастереомер 2)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.88 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.54 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (br s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.42 (m, 5H), 0.89 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 3H), 0.76 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 6H). Обнаружен 31 из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 611 нМ.</p>	Пример 112
127	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-изобутилуридо)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 445.3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.53 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (br s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 5H), 0.76 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 6H). Обнаружено 29 из 32 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2,270 нМ.</p>	Пример 112
128	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-изобутил-3-метилуридо)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.3</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.52 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 6.71 (br t, <math>J=5.8</math> Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.58 (br d, <math>J=5.8</math> Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.93 (br d, <math>J=7.3</math> Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.44 (m, 4H), 0.68 (d, <math>J=6.4</math> Гц, 6H). Обнаружено 33 из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 273 нМ.</p>	Пример 112

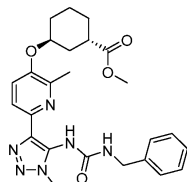
129	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-(1-фенилэтил)уреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, TFA (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 493.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 7.51 (d, <math>J=8.7</math> Гц, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 4.81 - 4.70 (m, 2H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.73 - 1.48 (m, 4H), 1.29 (d, <math>J=7.0</math> Гц, 3H). Обнаружено 29 из 32 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 142 нМ.</p>	Пример 112
130	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-((R)-1-фенилэтил)уреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 493.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.89 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.58 (br d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 4.81 (br s, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.26 (d, <math>J=7.0</math> Гц, 3H). Обнаружено 29 из 32 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 275 нМ.</p>	Пример 112
131	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-метил-3-((R)-1-фенилэтил)уреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 507.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.49 (d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br d, <math>J=7.6</math> Гц, 2H), 6.89 (br t, <math>J=5.6</math> Гц, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.36 (d, <math>J=7.0</math> Гц, 3H). Обнаружено 33 из 34 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 217 нМ.</p>	Пример 112

132	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((3-метил-3-((S)-1-фенилэтил)уреидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 507.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.16 (d, <math>J=9.1</math> Гц, 1H), 7.80 (br d, <math>J=8.8</math> Гц, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 5.69 - 5.54 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.51 (d, <math>J=7.2</math> Гц, 3H). Обнаружено 32 из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 276 нМ.</p>	Пример 112
133	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(трет-бутил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.0</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.51 (br d, <math>J=8.7</math> Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.48 (m, 4H), 1.28 (s, 6H). Обнаружено 30 из 34 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1,089 нМ</p>	Пример 112
134	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(изопропил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 445.4</math>;</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.88 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.54 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 0.94 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 6H). Обнаружено 30 из 32 протонов;</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 519 нМ</p>	Пример 112

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



135A. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(3-бензилуреидо)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, 1TFA



В сосуд для микроволновой обработки, содержащий суспензию соединения по примеру 64В (30 мг, 0,080 ммоль) в толуоле (0,80 мл), добавляли  $Et_3N$  (67 мкл, 0,48 ммоль) и  $(PhO)_2PON_3$  (43 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли бензиламин (22 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между  $EtOAc$  и 1,0 М водн.  $K_2HPO_4$ . Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (2 раза). Объединенные органические экстракты сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали в вакууме. Прозрачный, бесцветный остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90  $MeOH:H_2O$  с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10  $MeOH:H_2O$  с 0,1% TFA; градиент: 25-100% В в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин

при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (22 мг, 46%) в виде прозрачного бесцветного масла.

LCMS  $[M+H]^+ = 479.3$ .

Пример 135.

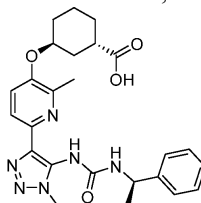
К раствору соединения по примеру 135А (22 мг, 0,037 ммоль) в THF (0,24 мл) добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (0,22 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 1:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (1,5 мл); добавляли TFA для доведения значения pH до 3. Этот продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

LCMS  $[M+H]^+ = 465.3$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.59-11.45 (m, 1H), 9.76-9.66 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.53 (br d, J=5.0 Гц, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 1H).

Обнаружено 27 из 28 протонов, пропущен кислотный протон. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 329 нМ.

Пример 136. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(3-((R)-1-фенилэтил)уреидо)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, 1TFA



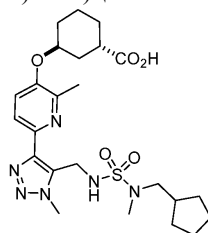
Соединение по примеру 136 синтезировали в соответствии с методиками, описанными для получения соединения по примеру 135.

LCMS  $[M+H]^+ = 479.1$ .

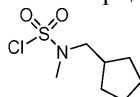
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.51 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 4H), 1.39 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

Протон карбоновой кислоты не наблюдался. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub>=103 нМ.

Пример 137. (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(Циклопентилметил)-N-метилсульфамоил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота

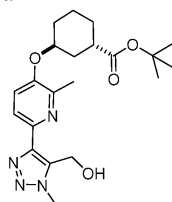


137А. (Циклопентилметил)(метил)сульфамоилхлорид



К раствору 1,0 М сульфурилхлорида в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (514 мкл, 0,51 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли смесь 1-циклопентил-N-метилметанамина, соли HCl (77 мг, 0,51 ммоль) и TEA (179 мкл, 1,29 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

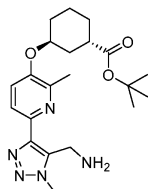
137В. трет-Бутил (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты (в результате LiOH-опосредованного гидролиза 1E; 500 мг, 1,44 ммоль) и трет-бутил (Z)-N,N'-диизопропилкарбамимидата (867 мг, 4,33 ммоль) в трет-бутиловом спирте (1 мл)/THF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный маслянистый продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire C18, регенерированная колонка 30×100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; непрерывный градиент от 20 до 100% В в течение 10 мин + удерживание в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10 H<sub>2</sub>O:MeCN и В = 90:10 MeCN:H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,745 ммоль, выход 51,6%) в виде прозрачного масла.

$[M+H]^+ = 403.2$

137С. трет-Бутил (1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь 137В (300 мг, 0,75 ммоль), DBU (0,23 мл, 1,49 ммоль) и (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub> (0,24 мл, 1,12 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли Ph<sub>3</sub>P (391 мг, 1,49 ммоль) и H<sub>2</sub>O (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло подвергали хроматографии (24 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент 0-10% EtOAc/гексан в течение 10 мин), получая указанное в заголовке соединение (280 мг, 0,697 ммоль, выход 94%) в виде прозрачного масла.

$[M+H]^+ = 402.2$ .

Пример 137.

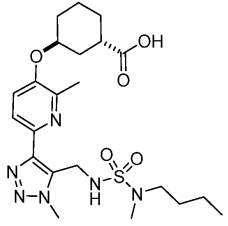
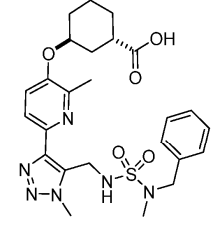
Соединение по примеру 137А (21 мг, 0,10 ммоль) добавляли к раствору соединения по примеру 137С (20 мг, 0,050 ммоль) и iPr<sub>2</sub>NEt (0,026 мл, 0,149 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (регенерированная колонка Sunfire C18 30×100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; непрерывный градиент от 30 до 100% В в течение 10 мин + время удерживания в течение 2 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H<sub>2</sub>O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA) с получением указанного в заголовке соединения (соль TFA; 4 мг, 6,0 мкмоль, выход 12%) в виде желтоватого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.77 (br d, J=1.3 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.01 (d, J=7.7 Гц, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.15-1.49 (m, 16H), 1.24-1.15 (m, 2H).

LCMS  $[M+H]^+ = 521.3$ ; hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 167 нМ.

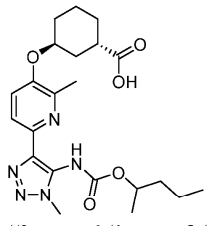
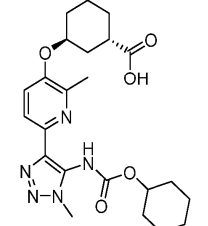
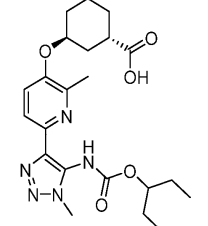
Соединения по следующим примерам в табл. 6 синтезировали в соответствии с методиками, описанными для получения соединения по примеру 136

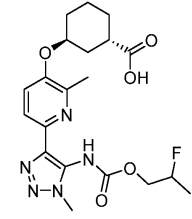
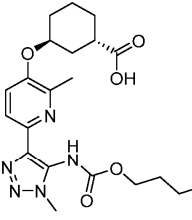
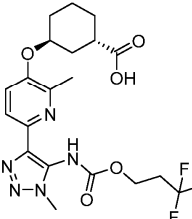
Таблица 6

Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные
138	 <p data-bbox="507 521 863 613">(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-бутил-N-метилсульфамойл)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="887 293 1157 517">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 495.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.80 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.91 (br d, J=3.9 Гц, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.20 - 1.64 (m, 9H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.32 (dq, J=14.9, 7.4 Гц, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 449 нМ.</p>
139	 <p data-bbox="507 857 863 949">(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-бензил-N-метилсульфамойл)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="887 629 1157 853">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 529.2;  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.58 (br d, J=8.6 Гц, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 5H), 4.77 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.87 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.59 (m, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 313 нМ.</p>

Соединения по следующим примерам в табл. 7 синтезировали в соответствии с методиками, описанными для получения соединения по примеру 64.

Таблица 7

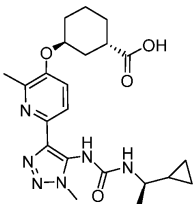
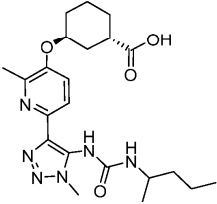
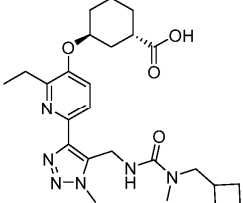
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные
140	 <p data-bbox="502 504 869 591">(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((пентан-2-илокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="885 324 1166 548">LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 2.67 - 2.51 (m, 5H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 0.73 (m, 12H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 нМ.</p>
141	 <p data-bbox="502 840 869 931">(1S,3S)-3-(((6-(5-(((циклогексил)окси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="885 660 1166 884">LCMS, <math>[M + H]^+ = 458.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 5H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.05 - 1.02 (m, 15H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 78 нМ.</p>
142	 <p data-bbox="502 1176 869 1263">(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((пентан-3-илокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="885 985 1166 1209">LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.48 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 5H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.07 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.27 (m, 6H), 1.14 - 0.51 (m, 5H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 30 нМ.</p>

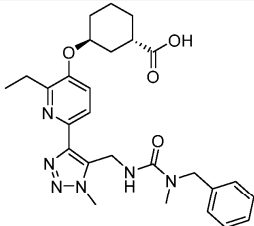
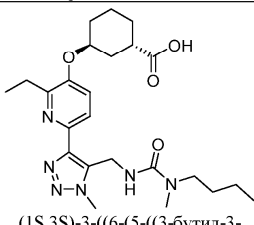
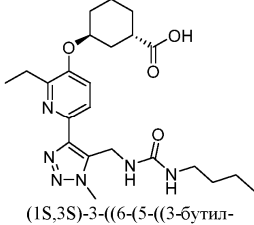
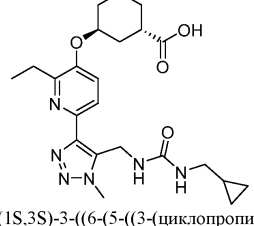
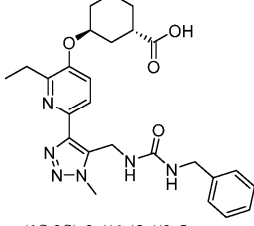
143	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((2-фторпропокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 436.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 2H), 4.34 - 4.04 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 1.99 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.12 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 478 нМ.</p>
144	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-фторпропокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 436.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 3H), 3.63 - 3.36 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.06 - 1.39 (m, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 254 нМ.</p>
145	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3,3,3-трифторпропокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  7.84 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 1H), 4.42 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 4H), 2.12 - 1.40 (m, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 43 нМ.</p>

Соединения по следующим примерам синтезировали в соответствии с методиками, описанными выше.

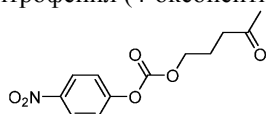


Таблица 8

Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
146	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-((R)-1-циклопропилэтил)уреидо)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LC-MS, <math>[M+H]^+ = 443.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)        8.37 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.20 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.9 Гц, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.33 - 0.25 (m, 1H), 0.21 - 0.11 (m, 1H). Обнаружено 26 из 30 протонов; пик, соответствующий метилу, перекрывается с пиком, соответствующим DMSO-d<sub>6</sub>; hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 306 нМ.</p>	Пример 135
147	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(3-(пентан-2-ил)уреидо)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA (смесь диастереомеров)</p>	<p>LC-MS, <math>[M+H]^+ = 445.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ        8.01 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.35 (m, 8H), 1.20 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.95 (t, J=7.3 Гц, 3H). Обнаружено 29 из 32 протонов; hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 517 нМ.</p>	Пример 135
148	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(3-(циклобутилметил)-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпирдин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 485.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        7.88 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.56 - 6.35 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.69 (br d, J=5.4 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.94 (br s, 1H), 2.87 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (br t, J=10.4 Гц, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.04 (br d, J=14.1 Гц, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 5H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 6H), 1.35 - 1.26 (m, 3H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 62 нМ.</p>	Пример 108

149	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензил-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 507.4;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        8.01 - 7.78 (m, J=8.5 Гц, 1H),        7.55 - 7.37 (m, J=8.6 Гц, 1H),        7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 6.62 (br s, 1H), 4.75 (br d, J=5.5 Гц, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 5H), 2.63 (br s, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.84 (br d, J=13.8 Гц, 3H), 1.65 (br s, 2H), 1.56 (br d, J=19.5 Гц, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 143 нМ</p>	Пример 108
150	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бутил-3-метилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 473.5;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 6.58 - 6.39 (m, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.65 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.09 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 2.85 (q, J=7.3 Гц, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.26 (br t, J=7.5 Гц, 5H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Гц, 3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ</p>	Пример 108
151	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бутилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 459.3;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        7.85 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.68 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.93 (q, J=6.4 Гц, 2H), 2.86 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 3H), 1.63 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 1.53 (br d, J=12.2 Гц, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 9H), 0.81 (t, J=7.2 Гц, 3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 647 нМ.</p>	Пример 108
152	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-циклопропилметил)уреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 471.4;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        7.84 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.61 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 6.62 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H), 1.26 (t, J=7.6 Гц, 3H), 0.78 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 0.33 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 0.10 (br d, J=4.6 Гц, 2H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 270 нМ.</p>	Пример 108
153	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((3-бензилуреидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-этилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 493.3;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        7.89 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 5H), 4.80 (br s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.19 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.88 (q, J=7.3 Гц, 2H), 2.63 (br t, J=10.5 Гц, 1H), 2.04 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 1.88 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 3H);        hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 107 нМ.</p>	Пример 108

Промежуточное соединение 8. 4-Нитрофенил (4-оксопентил)карбонат



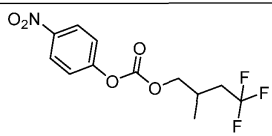
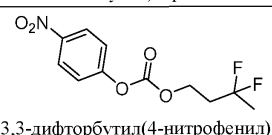
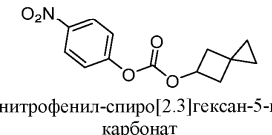
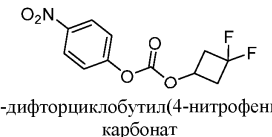
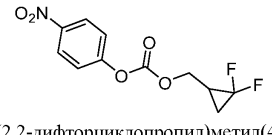
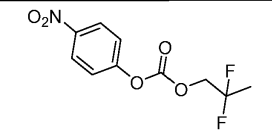
К раствору 5-гидроксипентан-2-она (400 мг, 3,92 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (947 мг, 4,70 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,95 мл, 11,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, твердые вещества отфильтровывали.

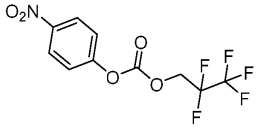
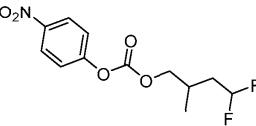
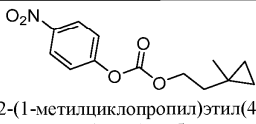
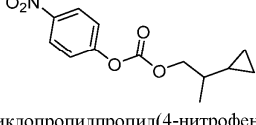
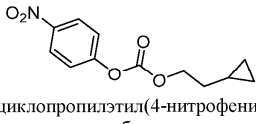
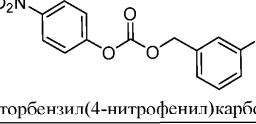
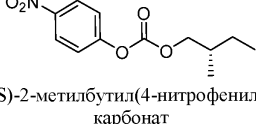
вали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая сырой продукт. Этот продукт подвергали хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 50% EtOAc в гексанах в течение 12 мин, затем удержание при 50% EtOAc в гексане в течение 10 мин), получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 1,871 ммоль, выход 47,8%) в виде бесцветного масла.

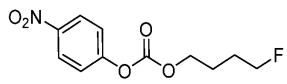
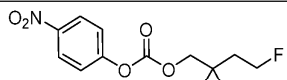
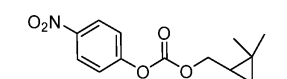
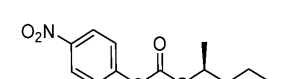
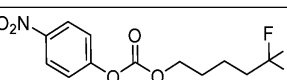
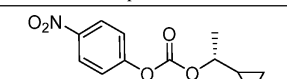
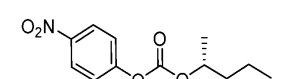
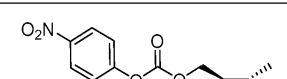
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-8.21 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.31 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.62 (t, J=7.0 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H).

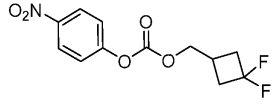
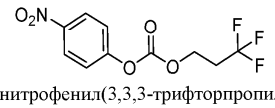
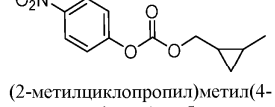
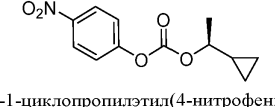
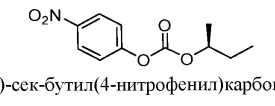
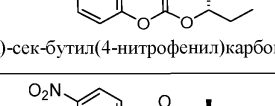
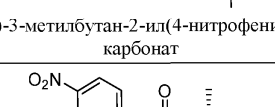
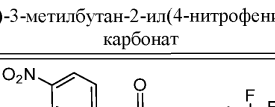
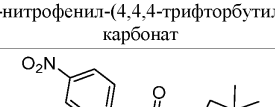
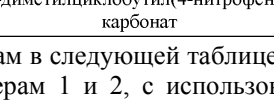
LC-MS [M+H]<sup>+</sup> = 268.1.

4-Нитрофенил карбонатные промежуточные соединения, необходимые для получения соединений по следующим примерам, синтезировали из соответствующих спиртов по методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.

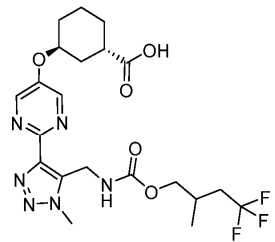
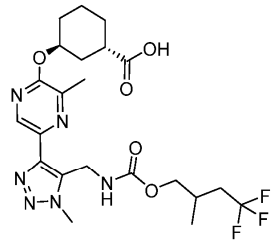
Промеж. соед. №	Структура и название	Аналитические данные
9	 4-нитрофенил (4,4,4-трифтор-2-метилбутил)карбонат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.2 Гц, 3H).
10	 3,3-дифторбутил(4-нитрофенил)-карбонат	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 276.0; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.29 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 4.50 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.36 (tt, J = 15.6, 6.6 Гц, 2H), 1.70 (t, J = 18.6 Гц, 3H).
11	 4-нитрофенил-спиро[2.3]гексан-5-ил-карбонат	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 264.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.28 (dd, J = 9.0, 1.7 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 5.29 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 0.52 (br s, 4H).
12	 3,3-дифторциклобутил(4-нитрофенил)-карбонат	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 274.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.31 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 7.41 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 5.07 (qtd, J = 7.6, 5.5, 3.4 Гц, 1H), 3.15 (ddt, J = 15.6, 11.5, 7.1 Гц, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 2H).
13	 (2,2-дифторциклопропил)метил(4-нитрофенил)карбонат	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 274.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 9.3 Гц, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.66 (tdd, J = 11.5, 8.1, 4.8 Гц, 1H), 1.37 (dtd, J = 13.2, 7.7, 3.9 Гц, 1H).
14	 2,2-дифторпропил(4-нитрофенил)-карбонат	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 262.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 7.44 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 11.8 Гц, 2H), 1.78 (t, J = 18.6 Гц, 3H).

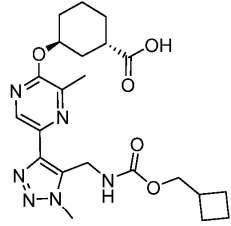
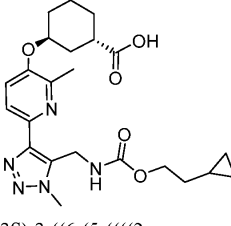
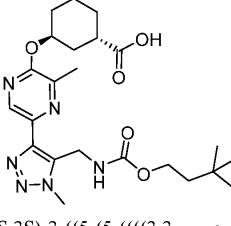
15	 <p>4-нитрофенил (2,2,3,3,3-пентафторпропил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 316.6$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.76 (td, $J = 12.4, 1.1$ Гц, 2H).
16	 <p>4,4-дифтор-2-метилбутил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 290.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.32 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 5.99 (tt, $J = 56.4, 4.6$ Гц, 1H), 4.22 (qd, $J = 10.7, 6.1$ Гц, 2H), 2.29 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Гц, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H)
17	 <p>2-(1-метилциклопропил)этил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 266.1$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.28 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.41 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.70 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.43 – 0.27 (m, 4H).
18	 <p>2-циклопропилпропил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 266.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Гц, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.4, 7.0$ Гц, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.63 (ddt, $J = 13.6, 9.1, 4.3$ Гц, 1H), 0.57 – 0.45 (m, 2H), 0.25 (ddd, $J = 10.2, 4.5, 1.8$ Гц, 1H), 0.15 (ddd, $J = 9.2, 4.8, 1.4$ Гц, 1H).
19	 <p>2-циклопропилэтил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252.1$ $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.39 (t, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.69 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 0.88 – 0.73 (m, 1H), 0.62 – 0.47 (m, 2H), 0.16 (dt, $J = 6.0, 4.5$ Гц, 2H).
20	 <p>3-фторбензил(4-нитрофенил)карбонат</p>	$^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.09 (dt, $J = 9.2, 1.9$ Гц, 1H), 7.02 (td, $J = 8.4, 1.9$ Гц, 1H), 5.22 (s, 2H).
21	 <p>(S)-2-метилбутил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 276.0$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.21 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Гц, 1H), 4.12 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Гц, 1H), 1.87 (dddd, $J = 12.4, 7.9, 6.8, 5.8$ Гц, 1H), 1.53 (dtd, $J = 15.0, 7.5, 5.6$ Гц, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H).

22	 <p>4-фторбутил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 280.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.29 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.58 (t, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.49 (t, $J = 5.7$ Гц, 1H), 4.37 (t, $J = 6.2$ Гц, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 4H).
23	 <p>(1-(2-фторэтил)циклопропил)метил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 306.3$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.69 (t, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.91 (t, $J = 6.0$ Гц, 1H), 1.86 (t, $J = 6.0$ Гц, 1H), 0.73 – 0.56 (m, 4H).
24	 <p>(2,2-диметилциклопропил)метил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 287.9$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.10 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.25 (dd, $J = 11.5$ , 7.0 Гц, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.5$ , 8.9 Гц, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (tdd, $J = 8.8$ , 6.9, 5.3 Гц, 1H).
25	 <p>(S)-4-нитрофенил-пентан-2-ил-карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 276.0$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 5.00 – 4.85 (m, 1H), 1.77 (dddd, $J = 13.0$ , 9.9, 7.2, 5.5 Гц, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).
26	 <p>4-нитрофенил(5,5,5-трифторпентил)-карбонат</p>	$^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.35 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.88 (dt, $J = 9.0$ , 6.4 Гц, 2H), 1.77 (tt, $J = 10.6$ , 6.1 Гц, 2H).
27	 <p>(R)-1-циклопропилэтил-(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252.0$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.32 (dq, $J = 8.8$ , 6.3 Гц, 1H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.22 – 1.10 (m, 1H), 0.72 – 0.61 (m, 2H), 0.61 – 0.51 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 1H).
28	 <p>(R)-4-нитрофенил-пентан-2-ил-карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 276.0$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.93 (dt, $J = 7.3$ , 6.0 Гц, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.62 (ddt, $J = 13.8$ , 9.6, 5.9 Гц, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Гц, 3H).
29	 <p>(транс-2-метилциклопропил)метил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.15 (qd, $J = 11.2$ , 7.5 Гц, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H), 1.00 (tq, $J = 7.7$ , 4.5, 3.9 Гц, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.57 (dt, $J = 9.0$ , 4.8 Гц, 1H), 0.45 (dt, $J = 8.1$ , 5.1 Гц, 1H).

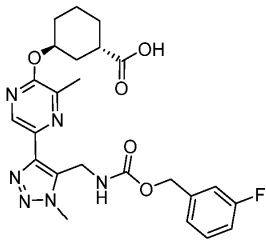
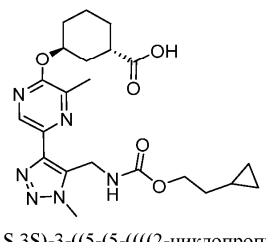
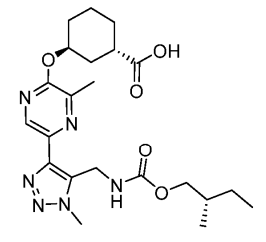
30	 <p>(3,3-дифторциклобутил)метил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 288.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.37 – 8.23 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.64 (dddd, $J = 13.1, 10.8, 8.7, 5.3, 3.3$ Гц, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 2H).
31	 <p>4-нитрофенил(3,3,3-трифторпропил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 280.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.32 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.65 (qt, $J = 10.2, 6.3$ Гц, 2H).
32	 <p>(2-метилциклопропил)метил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.15 (qd, $J = 11.2, 7.5$ Гц, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.99 (tq, $J = 7.9, 4.4, 3.9$ Гц, 1H), 0.93 – 0.78 (m, 1H), 0.57 (dt, $J = 9.1, 4.8$ Гц, 1H), 0.45 (dt, $J = 8.2, 5.1$ Гц, 1H).
33	 <p>(S)-1-циклопропилэтил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252.0$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.38 – 8.19 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 4.32 (dq, $J = 8.9, 6.4$ Гц, 1H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.16 (qt, $J = 8.5, 4.9$ Гц, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 1H), 0.35 (ddd, $J = 10.2, 5.0, 3.8$ Гц, 1H).
34	 <p>(S)-сек-бутил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 240.0$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.87 (h, $J = 6.3$ Гц, 1H), 1.85 – 1.65 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.2$ Гц, 3H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H).
35	 <p>(R)-сек-бутил(4-нитрофенил)карбонат</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 262.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.86 (p, $J = 6.3$ Гц, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).
36	 <p>(S)-3-метилбутан-2-ил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 254.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.75 (p, $J = 6.2$ Гц, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.02 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Гц, 6H).
37	 <p>(R)-3-метилбутан-2-ил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 254.1$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.75 (p, $J = 6.2$ Гц, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.02 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Гц, 6H).
38	 <p>4-нитрофенил-(4,4,4-трифторбутил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 294$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.32 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.39 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 2H).
39	 <p>3,3-диметилциклобутил(4-нитрофенил)-карбонат</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 266$ ; $^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.20 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 5.01 (p, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.96 (ddd, $J = 10.1, 7.2, 2.9$ Гц, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

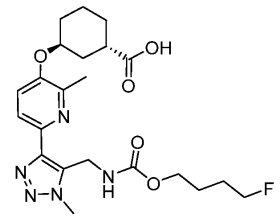
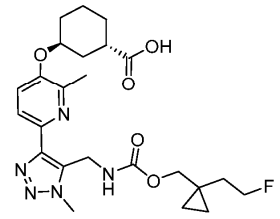
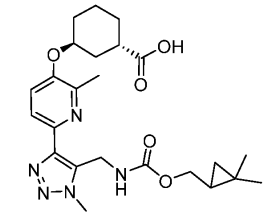
Соединения по примерам в следующей таблице синтезировали по методикам, описанным для получения соединений по примерам 1 и 2, с использованием вышеуказанных 4-нитрофенил карбонатных промежуточных соединений.

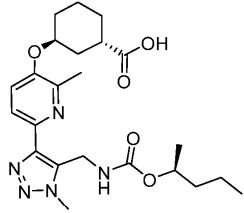
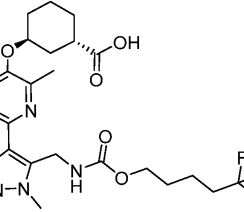
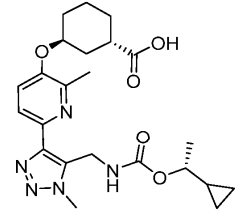
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
154	 <p data-bbox="507 515 817 629">(1S,3S)-3-((2-(1-метил-5-(((4,4,4-трифтор-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="850 264 1101 517">LCMS, <math>[M + H]^+ = 501.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.64 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (d, <math>J = 5.5</math> Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (d, <math>J = 6.1</math> Гц, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.37 – 1.48 (m, 10H), 0.94 (d, <math>J = 6.6</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2905 нМ.</p>	Пример 1
155	 <p data-bbox="507 900 817 1014">(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((4,4,4-трифтор-2-метилбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)окси)-циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="850 649 1101 902">LCMS, <math>[M + H]^+ = 515.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (d, <math>J = 5.3</math> Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (d, <math>J = 6.2</math> Гц, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.33 – 1.41 (m, 10H), 0.93 (d, <math>J = 6.6</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 85 нМ.</p>	Пример 1

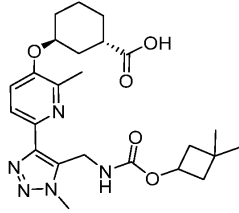
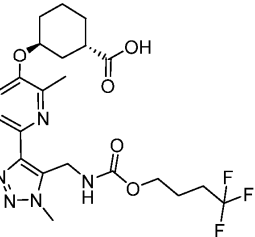
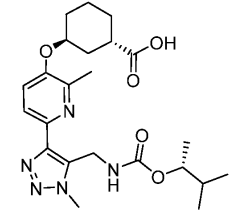
156	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((циклобутилметокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.55 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.71 (d, <math>J = 5.5</math> Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (d, <math>J = 6.8</math> Гц, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 – 1.42 (m, 15H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 213 нМ.</p>	Пример 1
157	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилэтокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 458.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.82 – 4.65 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 – 1.08 (m, 10H), 0.64 (br s, 1H), 0.33 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 19 нМ.</p>	Пример 1
158	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((3,3-диметилбутоксид)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 475.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.0 – 3.88 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.12 – 1.37 (m, 10H), 0.85 (s, 9H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 76 нМ.</p>	Пример 1

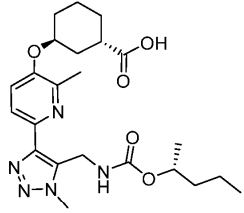
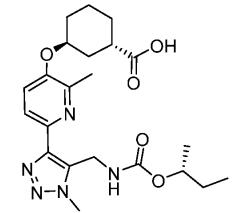
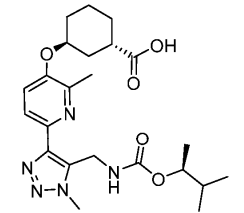


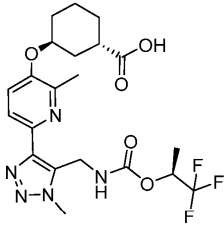
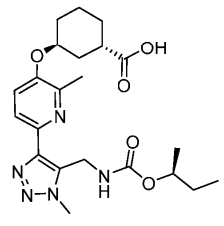
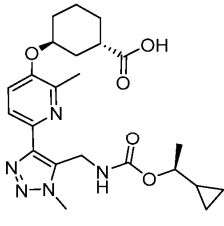
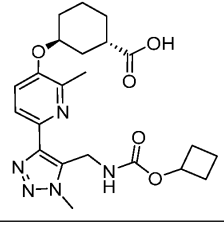
159	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((3-фторбензил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 498.9;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 10.3 Гц, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.79 – 4.63 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 – 1.36 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 122 нМ.</p>	Пример 1
160	 <p>(1S,3S)-3-((5-(5-(((2-циклопропилэтоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метилпирозин-2-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 459.0;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.5 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.7 Гц, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.11 – 1.32 (m, 10H), 0.64 (s, 1H), 0.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 0.00 (d, <i>J</i> = 4.9 Гц, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 66 нМ.</p>	Пример 1
161	 <p>(1S,3S)-3-((3-метил-5-(1-метил-5-(((S)-2-метилбутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозин-2-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, [M + H]<sup>+</sup> = 460.9;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 – 1.24 (m, 10H), 1.11 – 1.01 (m, 1H), 0.84 – 0.75 (m, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 109 нМ.</p>	Пример 1

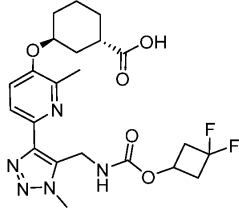
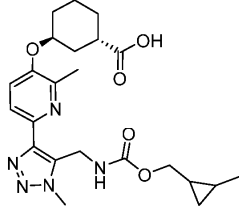
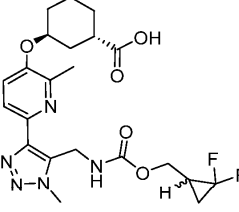
162	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4-фторбутокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 464.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.76 (d, <math>J = 5.7</math> Гц, 3H), 4.47 (t, <math>J = 6.0</math> Гц, 1H), 4.37 (d, <math>J = 6.4</math> Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (t, <math>J = 6.0</math> Гц, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 1.44 (m, 12H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 60 нМ.</p>	Пример 1
163	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(2-фторэтил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 490.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.58 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.27 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.51 (d, <math>J = 5.6</math> Гц, 3H), 4.29 (t, <math>J = 6.4</math> Гц, 1H), 4.20 (t, <math>J = 6.4</math> Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (sn 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 – 1.21 (m, 10H), 0.21 – 0.04 (m, 4H). (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 88 нМ.</p>	Пример 1
164	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-диметилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.68 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.32 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.59 (d, <math>J = 5.7</math> Гц, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.67 (dd, <math>J = 11.6, 8.6</math> Гц, 1H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 – 1.29 (m, 8H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.69 (d, <math>J = 14.2</math> Гц, 1H), 0.29 (dd, <math>J = 8.6, 4.3</math> Гц, 1H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 65 нМ.</p>	Пример 1

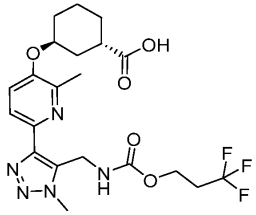
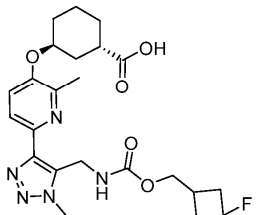
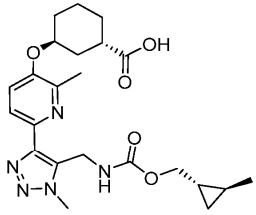
165	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((S)-пентан-2-ил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 4.74 (br s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.00 – 1.30 (m, 10H), 1.28 – 1.18 (m, 2H), 1.11 (d, <math>J = 6.1</math> Гц, 3H), 0.84 (t, <math>J = 7.4</math> Гц, 3H).  (Протон <math>\alpha</math> к кислоте не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 34 нМ.</p>	Пример 1
166	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((5,5-трифторпентил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 514.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.76 (d, <math>J = 5.4</math> Гц, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (t, <math>J = 6.5</math> Гц, 2H), 2.24 (br s, 2H), 1.97 – 1.40 (m, 10H). (Протоны <math>\alpha</math> к карбоновой кислоте и <math>-CH_3</math> на пиридине не наблюдаются из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 121 нМ.</p>	Пример 1
167	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-циклопропилэтокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 457.9</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.63 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.29 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.86 – 1.23 (m, 8H), 1.01 – 0.92 (m, 3H), 0.76 – 0.67 (m, 1H), 0.27 – -0.03 (m, <math>J</math> 4H). (<math>-CH_3</math> на пиридине не наблюдаются из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 427 нМ.</p>	Пример 1

168	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-диметилциклобутокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.14 – 1.46 (m, 12H), 1.08 (s, 6H).  (Протон <math>\alpha</math> к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 90 нМ.</p>	Пример 1
169	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4,4,4-трифторбутокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 500.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.77 (d, <math>J = 5.4</math> Гц, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (t, <math>J = 6.4</math> Гц, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.07 – 1.47 (m, 10H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 55 нМ.</p>	Пример 1
170	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((R)-3-метилбутан-2-ил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.76 (d, <math>J = 11.4</math> Гц, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 1.45 (m, 9H), 1.11 – 0.95 (m, 3H), 0.80 (br s, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 92 нМ.</p>	Пример 1

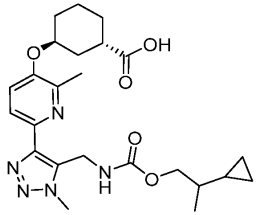
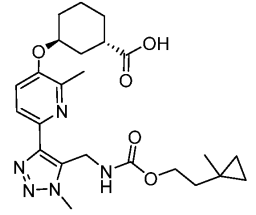
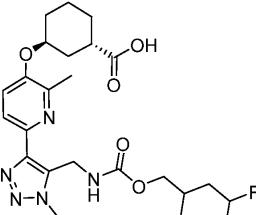
171	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((R)-пентан-2-ил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.75 (d, <math>J = 7.9</math> Гц, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09 – 1.20 (m, 12H), 1.15 – 1.05 (m, 3H), 0.84 (t, <math>J = 7.8</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 76 нМ.</p>	Пример 1
172	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-сек-бутокси карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.39 (m, 10H), 1.11 (d, <math>J = 6.2</math> Гц, 3H), 0.81 (t, <math>J = 8.4</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 152 нМ.</p>	Пример 1
173	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((S)-3-метилбутан-2-ил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.40 (m, 9H), 1.06 (d, <math>J = 6.4</math> Гц, 3H), 0.81 (t, <math>J = 6.9</math> Гц, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 167 нМ.</p>	Пример 1

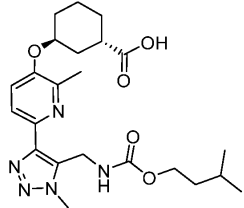
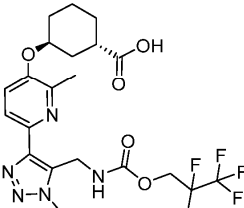
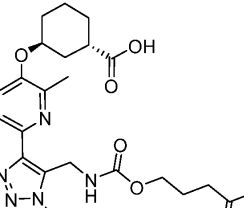
174	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-((((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 486.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 5.33 – 5.18 (m, 1H), 4.80 (d, <math>J = 5.1</math> Гц, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 – 1.41 (m, 8H), 1.30 (d, <math>J = 6.6</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 101 нМ.</p>	Пример 1
175	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-сек-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 446.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 – 1.39 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.80 (s, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 95 нМ.</p>	Пример 1
176	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-1-циклопропилэтоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 458.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.62 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.27 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.85 – 1.21 (m, 8H), 0.97 (d, <math>J = 6.7</math> Гц, 3H), 0.72 (br s, 1H), 0.28 – -0.06 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 106 нМ.</p>	Пример 1
177	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-1-циклобутанэтоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 444.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 – 1.43 (m, 14H);</p>	Пример 1

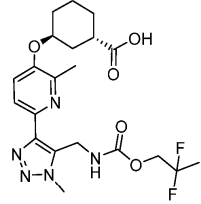
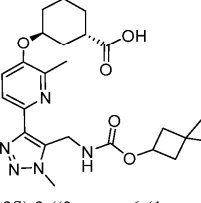
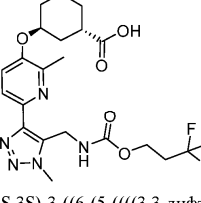
	(1S,3S)-3-((6-(5-((циклобутокси карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 148 нМ.	
178	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 480.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 4.77 (br s, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 8H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 102 нМ.	Пример 1
179	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 458.4; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81 - 1.25 (m, 8H), 0.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 3H), 0.58 - 0.03 (m, 4H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 46 нМ.	Пример 1
180	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-дифторциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (диастереомеры at циклопропил carbon)</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 480.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.79 (br s, 3H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.29 (m, 11H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 53 нМ.	Пример 1

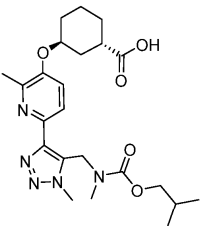
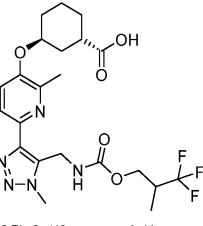
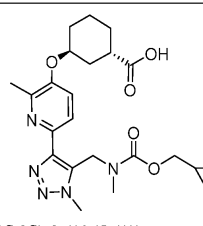
181	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3,3,3-трифторпропокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 486.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.8</math> Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.79 (d, <math>J = 5.2</math> Гц, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.46 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 96 нМ.</p>	Пример 1
182	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторциклобутил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 494.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.79 (br s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (d, <math>J = 6.0</math> Гц, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.07 – 1.46 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 85 нМ.</p>	Пример 1
183	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((транс-2-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 458.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.65 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.28 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (d, <math>J = 7.1</math> Гц, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.87 – 1.26 (m, 8H), 0.77 (d, <math>J = 6.0</math> Гц, 3H), 0.55 (s, 1H), 0.44 (s, 1H), 0.22 – 0.14 (m, 1H), 0.03 (dd, <math>J = 8.7, 4.5</math> Гц, 1H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 32 нМ.</p>	Пример 1



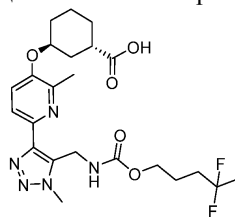
184	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2-циклопропилпропокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (d, <math>J = 5.1</math> Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 2.63 (t, <math>J = 11.1</math> Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.44 (m, 8H), 0.97 (br s, 1H), 0.89 (br s, 3H), 0.50 (br s, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.08 (s, 1H), 0.01 (s, 1H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 41 нМ.</p>	Пример 1
195	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-(1-метилциклопропил)этокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 472.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.67 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.34 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 2H), 4.66 – 4.53 (m, 3H), 3.94 – 3.84 (m, 5H), 1.89 – 1.20 (m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.08 (s, 2H), -0.00 (d, <math>J = 4.4</math> Гц, 2H). (Протон <math>\alpha</math> к карбоновой кислоте и -CH<sub>3</sub> на пиридине не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 72 нМ.</p>	Пример 1
196	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((4,4-дифтор-2-метилбутоксид)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 496.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.85 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 6.16 (t, <math>J = 56.5</math> Гц, 1H), 4.80 (br s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 2.64 (t, <math>J = 10.9</math> Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08 – 1.44 (m, 11H), 0.93 (d, <math>J = 6.5</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 83 нМ.</p>	Пример 1

197	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((изопентилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метил-пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 460.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.82 (d, <math>J = 8.4</math> Гц, 1H), 7.52 (d, <math>J = 8.3</math> Гц, 2H), 4.74 (br s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.0 – 3.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.93 – 1.34 (m, 11H), 0.85 (d, <math>J = 6.6</math> Гц, 6H). (Протон <math>\alpha</math> к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 нМ.</p>	Пример 1
198	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2,2,3,3,3-пентафторпропокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 522.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.85 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.85 (d, <math>J = 5.3</math> Гц, 2H), 4.81 – 4.70 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.63 (t, <math>J = 11.3</math> Гц, 1H), 2.07 – 1.44 (m, 8H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 45 нМ.</p>	Пример 1
199	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-оксопентил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 473.9</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J = 8.4</math> Гц, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (t, <math>J = 6.6</math> Гц, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 – 2.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.48 (m, 10H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 312 нМ.</p>	Пример 1

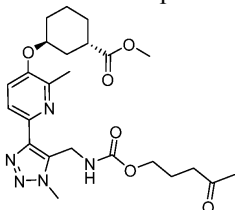
200	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-дифторпропокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 468.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.81 (d, <math>J = 5.3</math> Гц, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.25 (t, <math>J = 13.5</math> Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 – 1.45 (m, 11H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 82 нМ</p>	Пример 1
201	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((спиро[2.3]гексан-5-илокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 470.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.58 (d, <math>J = 8.5</math> Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.50 (d, <math>J = 14.8</math> Гц, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 – 1.18 (m, 12H), 0.23 – 0.07 (m, 4H). (Протон <math>\alpha</math> к карбоновой кислоте не наблюдается из-за подавления воды);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p>	Пример 1
202	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-дифторбутокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)оксициклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 482.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 (d, <math>J = 8.6</math> Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.7</math> Гц, 1H), 4.77 (d, <math>J = 5.4</math> Гц, 3H), 4.11 (t, <math>J = 6.5</math> Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.62 (t, <math>J = 11.0</math> Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 – 1.46 (m, 13H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 86 нМ.</p>	Пример 1

203	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изобутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 460.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.7</math> Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (d, <math>J=6.5</math> Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 - 1.47 (m, 9H), 0.87 (d, <math>J=6.6</math> Гц, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 91 нМ.</p>	Пример 2
204	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота  Смесь диастереомеров при -CH<sub>3</sub></p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 500.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.84 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.88 - 4.69 (m, 3H), 4.17 - 4.00 (m, 5H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.45 (m, 9H), 1.07 (br d, <math>J=7.0</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 96 нМ.</p>	Пример 1
205	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклопропилметокси)карбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота, соль TFA</p>	<p>LC-MS, <math>[M+H]^+ = 458.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) 7.87 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.50 (d, <math>J=8.8</math> Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (br d, <math>J=7.2</math> Гц, 2H), 2.76 (br s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.18 - 1.01 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H), 0.32 - 0.19 (m, 2H). Обнаружено 30 из 31 протонов;  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 333 нМ.</p>	Пример 2

Пример 206. (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,4-Дифторпентил)окси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



206А. Метил (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((4-оксопентил)окси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору метил (1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (синтезированного также, как соединение по примеру 1H, за исключением использования (1S,3R)-метил 3-гидрокси-циклогексанкарбоксилата, а не изопропилового эфира; 25 мг, 0,070 ммоль) и 4-нитрофенил-(4-оксопентил)карбоната (22 мг, 0,083 ммоль) в THF (0,2 мл) добавляли  $iPr_2NEt$  (0,036 мл, 0,209 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 52 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент от 0 до 100% EtOAc в гексанах в течение 19 мин, удерживание в течение 5 мин), получая указанное в заголовке соединение (31 мг, 0,064 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.75 (dq, J=5.0, 2.6 Гц, 1H), 4.63 (d, J=5.4 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.07 (t, J=6.3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.86 (tt, J=10.3, 3.9 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.19-1.61 (m, 13H).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 488.1.

Пример 206.

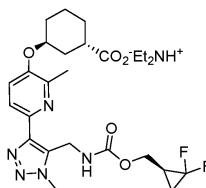
К раствору соединения по примеру 206А (25 мг, 0,051 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли DAST (0,027 мл, 0,205 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили водой (0,5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (1 мл) и добавляли воду (0,5 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (22 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем доводили до pH ~5 с помощью 1н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; градиент: 10-55% В в течение 19 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (17,2 мг, 0,027 ммоль, выход 53%; чистота по данным LCMS = 97%).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 496.3.

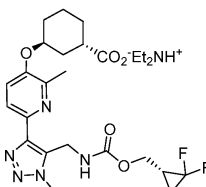
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.77 (d, J=5.5 Гц, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.47 (m, 15H).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 71 нМ.

Пример 207. (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-2,2-Дифторциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, диэтиламониевая соль (первый элюируемый изомер; стереохимия хирального центра циклопропила является произвольно заданной)



Пример 208. (1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-2,2-Дифторциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат, соль диэтиламония (второй элюируемый изомер; стереохимия хирального центра циклопропила является произвольно заданной)

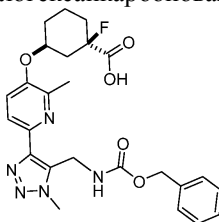


Отдельные диастереомеры соединения по примеру 180 разделяли с помощью SFC (колонка: Chiralpak AD-H, 21×250 мм, 5 мкм; скорость потока: 45 мл/мин; температурный режим термостата: 40°C; параметры BPR: 150 бар; длина волны УФ: 255 нм; подвижная фаза: 90% CO<sub>2</sub>/10% MeOH - 0,1% DEA (изократический режим); введение: 0,5 мл ~14 мг/мл в MeOH:MeCN) с получением двух диастереомеров. Было определено, что хиральная чистота обоих соединений составляет >93% ее в этих аналитических условиях: колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм (аналитическая); скорость потока: 2 мл/мин; температурный режим термостата: 40°C; параметры BPR: 150 бар; длина волны УФ: 254 нм; подвижная фаза: 10% MeOH - 0,1% DEA/85% CO<sub>2</sub> (изократический режим).

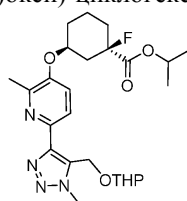
Пример 207. Первый элюируемый энантиомер: LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 480.2. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 44 нМ.

Пример 208. Второй элюируемый энантиомер: LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 480.2. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 57 нМ.

Пример 209. (±)-цис-3-((6-(5-(((Бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексанкарбоновая кислота



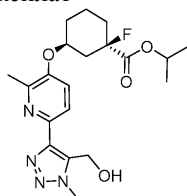
209A. (±)-цис-Изопропил 1-фтор-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)-циклогексанкарбоксилат



К раствору соединения по примеру 1C (0,193 г, 0,634 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,194 г, 0,951 ммоль) в толуоле (18 мл) добавляли  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,317 мл, 1,268 ммоль) и (Е)-диазен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (0,320 г, 1,268 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Сырое масло подвергали хроматографии (24 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 50%  $\text{EtOAc}$  в гексане в течение 10 мин), получая указанное в заголовке соединение (0,06 г, 0,122 ммоль, выход 19,29%) в виде прозрачного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.10 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 5.31-5.17 (m, 2H), 5.04 (dt,  $J=12.4, 6.3$  Гц, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82 (tt,  $J=8.5, 2.5$  Гц, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.08-1.39 (m, 13H), 1.24 (dd,  $J=6.2, 2.6$  Гц, 6H).

209B. (±)-цис-Изопропил 1-фтор-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат

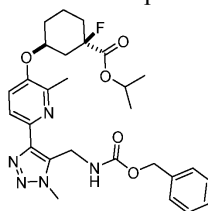


Смесь соединения по примеру 209A (0,18 г, 0,367 ммоль) и *p*-TsOH (0,021 г, 0,110 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (0,031 г, 0,367 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли DCM (10 мл). Смесь фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме. Сырое масло подвергали хроматографии (12 г  $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексане в течение 14 мин), получая указанное в заголовке соединение (0,133 г, 0,327 ммоль, выход 89%) в виде прозрачного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.18 (m, 1H), 5.03 (spt,  $J=6.3$  Гц, 1H), 4.74 (d,  $J=1.1$  Гц, 2H), 4.65 (quin,  $J=5.0$  Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.12-1.76 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.23 (dd,  $J=6.3, 2.8$  Гц, 6H);

$^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -153.01 (s, 1F).

209C. (±)-цис-Изопропил 3-((6-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексанкарбоксилат



Раствор соединения по примеру 209B (33 мг, 0,081 ммоль), бензил *N*-[(трет-бутоксикарбонил)]-карбамата (30,6 мг, 0,122 ммоль), *n*- $\text{Bu}_3\text{P}$  (0,030 мл, 0,122 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (31 мг, 0,122 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали препаративной HPLC (колонка Sunfire C18 30×100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; непрерывный градиент от 20% В до 100% В в течение 10 мин + 2 мин удерживание при 100% В, где А = 90:10:0,1  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$  и В = 90:10:0,1  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,074 ммоль, выход 91%) в виде прозрачного масла.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 540.3$ .

Пример 209.

Смесь соединения по примеру 209C (40 мг, 0,074 ммоль) и 2,0 М водн. LiOH (1,86 мл, 3,71 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Продукт очищали препаративной HPLC (колонка Sunfire C18 30×100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока: 40 мл/мин; непрерывный

градиент от 20 до 100% В в течение 10 мин + 2 мин удерживание при 100% В, где А = 90:10:0,1 H<sub>2</sub>O:MeCN:TFA и В = 90:10:0,1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA) с получением указанного в заголовке соединения (37,1 мг, 0,058 ммоль, выход 79%) в виде прозрачного масла.

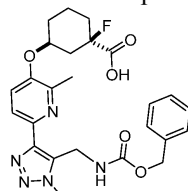
$[M+H]^+ = 498.2$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.25-1.87 (m, 7H), 1.68 (br. s., 1H);

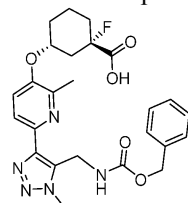
<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -154.52 (s, 1F).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12 нМ.

Пример 210. (1R,3S)-3-((6-(5-(((Бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 211. (1S,3R)-3-((6-(5-(((Бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота

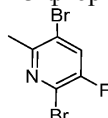


Абсолютная стереохимия соединений по примерам 210 и 211 не была определена - стереохимия в показанных структурах изображена произвольно. Два отдельных энантиомера из примера 209 (32 мг, 0,064 ммоль) получали путем хирального разделения SFC: прибор: Berger MGII-SFC, колонка: Chiralpak IC, 21×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 20% MeOH/ 80% CO<sub>2</sub>, условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детектора: 254 нм, вводимые объемы: 0,5 мл раствора 8 мг/мл в MeOH:MeCN (1:1).

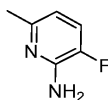
Пример 210 - первый элюируемый энантиомер (8,4 мг, 0,017 ммоль, выход 25, %);  $[M+H]^+ = 498.1$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 6H), 5.08 (br. s., 2H), 4.92-4.50 (m, 3H), 4.21 (br. s., 2H), 2.52 (br. s., 4H), 2.32-1.27 (m, 8H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -149.29 (s, 1F); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 5 нМ.

Пример 211 - второй элюируемый энантиомер (11 мг, 0,022 ммоль, выход 33,7%);  $[M+H]^+ = 498.1$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 6H), 5.08 (br. s., 2H), 4.92-4.50 (m, 3H), 4.21 (br. s., 2H), 2.52 (br. s., 4H), 2.32-1.27 (m, 8H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -150.17 (s, 1F); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 192 нМ.

Промежуточное соединение 40. 2,5-Дибром-3-фтор-6-метилпиридин



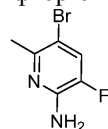
Промежуточное соединение 40А. 3-Фтор-6-метилпиридин-2-амин



К раствору 2-бром-3-фтор-6-метилпиридина (5,0 г, 26,3 ммоль) в этиленгликоле (50 мл) и водн. 28% NH<sub>4</sub>OH (63 мл; 450 ммоль) добавляли Cu<sub>2</sub>O (0,19 г, 1,32 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,73 г, 5,26 ммоль) и N1,N1-диметилэтан-1,2-диамин (0,29 мл, 2,63 ммоль). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub>, затем нагревали при 80°C в течение ночи в герметичной пробирке, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (SiO<sub>2</sub>; непрерывный градиент 0-100% EtOAc в гексане), получая указанное в заголовке соединение (2,81 г, выход 85%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (dd, J=10.6, 8.1 Гц, 1H), 6.47 (dd, J=8.0, 3.0 Гц, 1H), 4.55 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 40В. 5-Бром-3-фтор-6-метилпиридин-2-амин



К раствору промежуточного соединения 34А (3,91 г, 31,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (100 мл) при 0°C пор-

циями добавляли NBS (5,52 г, 31,0 ммоль), поддерживая температуру реакции  $\leq 5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; изократическое элюирование 30% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (6,14 г, выход 97%).

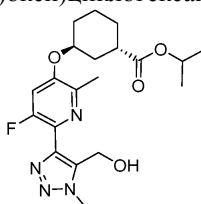
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=9.6$  Гц, 1H), 4.59 (br s, 2H), 2.48 (d,  $J=1.1$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 40.

К раствору водн. 48% HBr (23,7 мл, 210 ммоль, 48%) при  $0^\circ\text{C}$  порциями медленно добавляли промежуточное соединение 34В (6,14 г, 29,9 ммоль). По каплям добавляли  $\text{Br}_2$  (3,09 мл, 59,9 ммоль), поддерживая температуру реакции  $\leq 5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (5,17 г, 74,9 ммоль) в воде (10 мл), поддерживая температуру реакции  $\leq 5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$ , затем выливали в ледяную воду, подщелачивали 50% водн. NaOH и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали водн. 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент 0-25% EtOAc в гексанах), получая указанное в заголовке соединение (3,90 г, выход 48%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J=6.6$  Гц, 1H), 2.64 (d,  $J=1.4$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 41. Изопропил (1S,3S)-3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

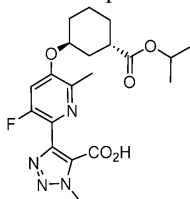


Промежуточное соединение 41 получали с использованием такой же последовательности синтеза, которую использовали для получения соединения по примеру 1Е, за исключением того, что промежуточное соединение 40 использовали вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина, который использовали для синтеза соединения по примеру 1А.

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 5.05 (quin,  $J=12.5$  Гц, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.50 (d,  $J=1.1$  Гц, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.27 (dd,  $J=6.2, 3.7$  Гц, 6H).

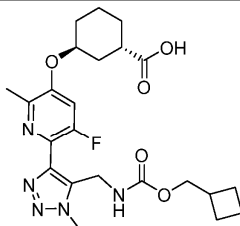
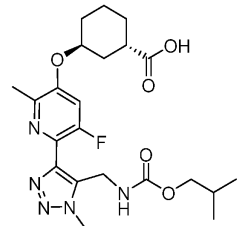
Промежуточное соединение 42. 4-(3-Фтор-5-(((1S,3S)-3-(изопропоксикарбонил)циклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

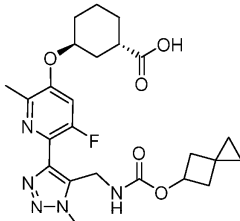
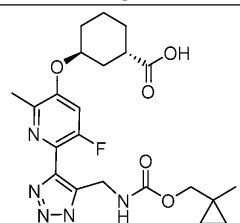
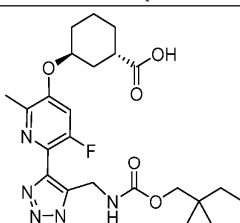
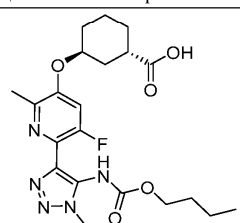


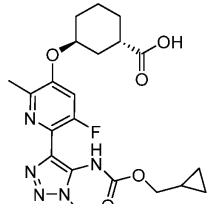
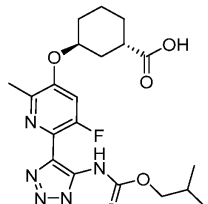
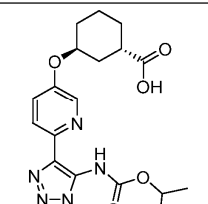
Промежуточное соединение 42 получали с использованием такой же последовательности синтеза, которую использовали для получения соединения по примеру 64В. В последовательности синтеза использовали промежуточное соединение 40 вместо 2,5-дибром-6-метилпиридина.

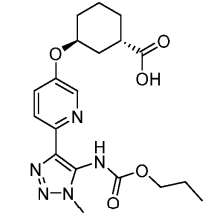
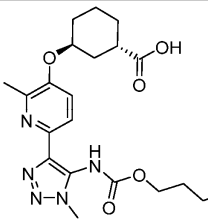
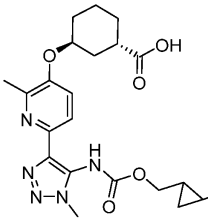
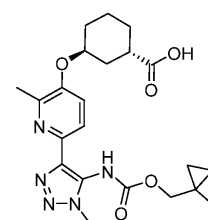
Соединения по примерам в следующей таблице синтезировали с использованием общих методик, описанных для получения соединений по примерам 1 и 64, и с использованием промежуточных соединений 41 и 42; или соединения по примеру 137.

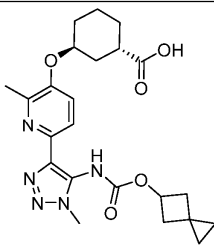
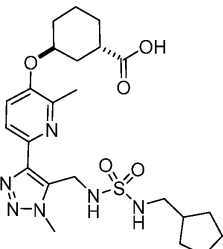
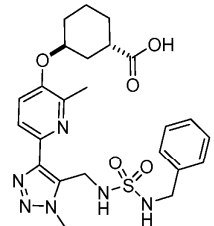


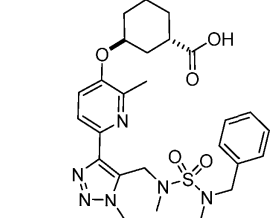
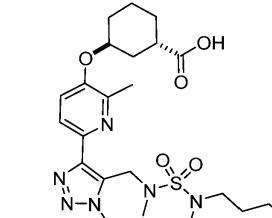
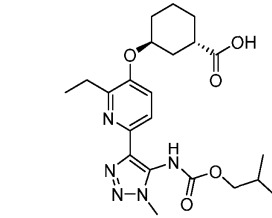
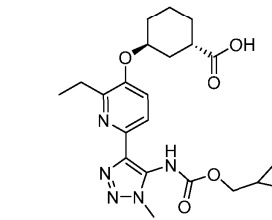
Пр. №	Структура и название	Аналитические и биологические данные	Метод
212	 <p data-bbox="478 481 821 593">(1S,3S)-3-((6-(5-(((циклобутил метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="842 246 1091 526">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 476;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (d, J=11.9 Гц, 1H), 7.49 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.58 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 - 1.75 (m, 8H), 1.71 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 112 нМ.</p>	Пример 1 с промежуточным соединением 35
213	 <p data-bbox="478 835 821 947">(1S,3S)-3-((5-фтор-6-(5-((изобутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p data-bbox="842 600 1091 835">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 464;  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52 (d, J=11.9 Гц, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.56 (br d, J=3.4 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 0.81 (br d, J=5.2 Гц, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 382 нМ.</p>	Пример 1 с промежуточным соединением 35

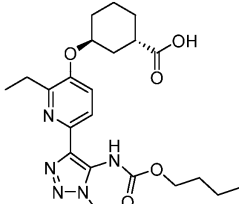
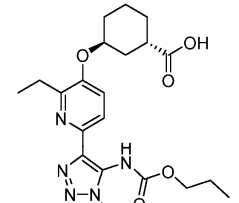
214	 <p>(1S,3S)-3-((5-фтор-2-метил-6-(1-метил-5-(((спиро[2.3]гексан-5-илокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 488</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.52 (br d, <math>J=10.4</math> Гц, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 0.46 - 0.31 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 129 нМ.</p>	Пример 1 с промежуточным соединением 35
215	 <p>(1S,3S)-3-((5-фтор-2-метил-6-(1-метил-5-(((1-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 476</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.50 (br d, <math>J=11.6</math> Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 0.99 (br s, 3H), 0.37 (br s, 2H), 0.25 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 112 нМ.</p>	Пример 1 с промежуточным соединением 35
216	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-этилциклопропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 490</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.53 (br d, <math>J=12.2</math> Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (br s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 4H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 3H), 0.35 (br s, 2H), 0.26 (br s, 2H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 46 нМ.</p>	Пример 1 с промежуточным соединением 35
217	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-пропил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>(M+H)^+ = 450</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.95 (s, 1H), 7.50 (br d, <math>J=11.9</math> Гц, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 - 3.30 (br m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 5H), 1.40 - 1.18 (br</p>	Пример 64 и схема 7 с промежуточным соединением 36

	(1S,3S)-3-[(6-{5-[(бутоксикарбонил)амино]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	m, 2H), 0.84 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 72 нМ.	
218	 <p>(1S,3S)-3-[[6-(5-((циклопропил метокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил]окси]циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, (M+H) <sup>+</sup> = 448.2; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.94 (s, 1H), 7.49 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.17 - 0.94 (m, 1H), 0.47 (br s, 2H), 0.22 (br s, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 300 нМ.	Пример 64 и схема 7 с промежуточным соединением 36
219	 <p>(1S,3S)-3-((5-фтор-6-(5-((изобутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, (M+H) <sup>+</sup> = 450; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.95 (s, 1H), 7.50 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 4H), 0.86 (m, 6H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 152 нМ.	Пример 64 и схема 7 с промежуточным соединением 36
220	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((изопропоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 404.3; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.26 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 4.74 (br s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.61 (br s, 1H), 1.70-1.97 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.17 (br s, 6H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 389 нМ.	Пример 64 и схема 7

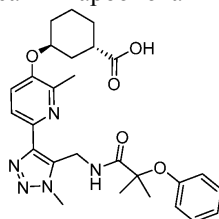
221	 <p>(1S,3S)-3-((6-(1-метил-5-((пропокси-карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 404.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.72 (d, <math>J=2.9</math> Гц, 1H), 8.38 (d, <math>J=9.0</math> Гц, 1H), 7.95 (dd, <math>J=9.1, 2.8</math> Гц, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.12 (t, <math>J=6.7</math> Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 0.97 (t, <math>J=7.5</math> Гц, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 42 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
222	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M - H]^+ = 432.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 4.87 - 4.68 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.11 (m, 7H), 0.95 - 0.66 (m, 3H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 21 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
223	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((2-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (смесь циклопропильных диастереомеров)</p>	<p>LCMS, <math>[M - H]^+ = 444.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.57 - 7.44 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 4.73 - 4.42 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 6H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.91 - 1.48 (m, 4H), 1.44 - 1.12 (m, 4H), 0.93 - 0.24 (m, 5H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 52 нМ.</p>	Пример 64 и схема 7
224	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((1-метилциклопропил)метокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M - H]^+ = 444.0</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> 7.85 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 3H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 4H), 1.21 - 0.86 (m, 5H), 0.61 - 0.01 (m, 4H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 60 нМ</p>	Пример 64 и схема 7

	карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота		
225	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((спиро[2.3]гексан-5-илокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M - H] <sup>+</sup> = 456.0; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.78 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.41 - 2.12 (m, 5H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.38 (m, 4H), 0.56 - 0.19 (m, 4H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 181 нМ.	Пример 64 и схема 7
226	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(циклопентилметил)сульфамонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 507.2; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.05 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.08 - 2.85 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.25 - 1.35 (m, 16H), 1.26 - 1.07 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1105 нМ.	Пример 137
227	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-бензилсульфамонил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	LCMS, [M + H] <sup>+</sup> = 515.0; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.00 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.80 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 4.82 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19 - 1.61 (m, 8H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1802 нМ.	Пример 137

228	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-бензил-N-метилсульфамоил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 543.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.64 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (br d, <math>J=13.7</math> Гц, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 218 нМ.</p>	Пример 137
229	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-бутил-N-метилсульфамоил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 509.2</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.87 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.48 (br d, <math>J=8.9</math> Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.13 (br t, <math>J=7.3</math> Гц, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br d, <math>J=12.5</math> Гц, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 0.88 (t, <math>J=7.3</math> Гц, 3H)  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 110 нМ</p>	Пример 137
230	 <p>(1S,3S)-3-([2-этил-6-(1-метил-5-((2-метилпропокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>(M+H)^+ = 446.3</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.73 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.43 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.61 (br t, <math>J=10.5</math> Гц, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.45 (m, 5H), 1.22 (br t, <math>J=7.4</math> Гц, 3H), 0.81 (br s, 6H);  hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 17 нМ.</p>	Пример 64
231	 <p>(1S,3S)-3-([2-этил-6-(1-метил-5-((2-пропокси)карбонил)амино)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>(M+H)^+ = 444.4</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.73 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.46 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 4H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 1.96 (br d, <math>J=13.1</math> Гц, 1H), 1.79 (br s, 4H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 1.23 (br t, <math>J=7.5</math> Гц, 3H), 0.48 (br s,</p>	Пример 64

	(1S,3S)-3-[[6-(5-[[циклопропилметокси]карбонил]амино)-1-метил-1H-1,2,3-триazol-4-ил]-2-этилпиридин-3-ил]окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	2H), 0.23 (br s, 1H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 28 нМ.	
232	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(бутоксикарбонил)амино]-1-метил-1H-1,2,3-триazol-4-ил]-2-этилпиридин-3-ил}окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H) <sup>+</sup> = 446.3; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.74 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 3H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.60 (br t, J=10.5 Гц, 1H), 2.01 (br d, J=13.7 Гц, 1H), 1.85 (br d, J=11.9 Гц, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 7H), 1.23 (t, J=7.5 Гц, 3H), 0.85 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 12 нМ.	Пример 64
233	 (1S,3S)-3-[(2-этил-6-{1-метил-5-[(пропоксикарбонил)амино]-1H-1,2,3-триazol-4-ил}пиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	LCMS, (M+H) <sup>+</sup> = 432.1; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.72 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 2.78 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.87 (br s, 2H), 1.74 (br d, J=10.5 Гц, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.5 Гц, 4H), 0.83 (br s, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 1044 нМ.	Пример 64

Пример 234. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-((2-метил-2-феноксипропанамидо)метил)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)пиридин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота



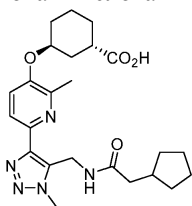
К раствору 2-метил-2-феноксипропановой кислоты (4,2 мг, 0,023 ммоль) в DCM (0,3 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (3 мкл, 0,023 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли THF (0,3 мл), соединение по примеру 1H (6 мг, 0,015 ммоль) и iPr<sub>2</sub>NEt (5 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли MeOH (0,2 мл), смесь THF/вода (по 0,5 мл каждого) и LiOH·H<sub>2</sub>O (4 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; значение pH доводили до ~5 с помощью 1н. водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические фракции сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA, градиент: 21-61% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного выпаривания. Материал дополнительно очищали с использованием препаративной LC/MS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водн. NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O с 10 mM водн. NH<sub>4</sub>OAc; градиент: 16-56% В в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3,9 мг; выход 47%; чистота по данным LCMS = 95%).

LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 508.2.

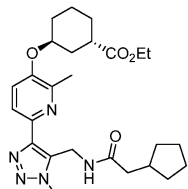
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.02 (t, J=7.8 Гц, 2H), 6.86 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.60 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.73-4.66 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.46 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 392 нМ.

Пример 235. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-Циклопентилацетиламино)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота



235A. (1S,3S)-Этил 3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоксилат



К раствору (1S,3S)-этил 3-((6-(5-(аминометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан карбоксилата (20 мг, 0,054 ммоль; полученного таким же способом, как промежуточное соединение 1H) и Et<sub>3</sub>N (7,5 мкл, 0,054 ммоль) в DCM (3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2-циклопентилацетилхлорид (9,4 мг, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Пример 235.

К раствору соединения по примеру 235A (20 мг, 0,041 ммоль) в смеси THF/MeOH (по 1,5 мл каждого) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,124 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (20 мл), промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл) и нейтрализовали 1,5н. HCl (1,5 мл). Смесь перемешивали с 5% MeOH в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) в течение 2 мин. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Ascentis Express C18 (50×2,1 мм), 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:вода с 10 mM водн. NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:вода с 10 mM водн. NH<sub>4</sub>OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; скорость потока: 1,1 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг, 0,019 ммоль, выход 46,2%) в виде прозрачного масла.

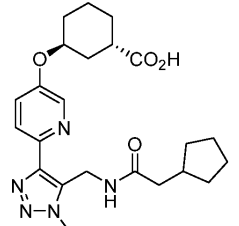
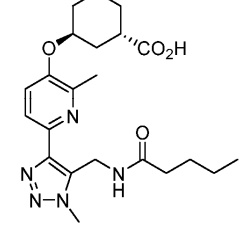
[M+H]<sup>+</sup> = 456.2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.84 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.80 Гц, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.10-2.21 (m, 3H), 1.91-1.97 (m, 3H), 1.49-1.78 (m, 11H), 1.07-1.12 (m, 2H).

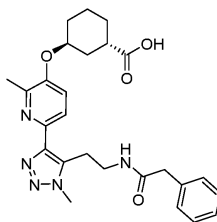
hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 105 нМ.

Соединения по примерам в следующей таблице синтезировали по методикам, описанными для синтеза соединения по примеру 235.

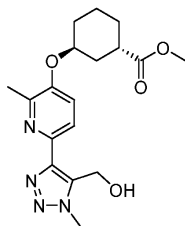


Пр.№	Структура и название	Аналитические и биологические данные
236	 <p>(1S,3S)-3-((6-(5-((2-циклопентил ацетидамидо)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 442.2$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$ ): $\delta$ 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.20$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.40, 8.80$ Гц, 1H), 4.74-4.79 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 3H), 1.49-1.84 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 2H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 569 нМ.
237	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(пентанамидометил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 430.2$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$ ): $\delta$ 7.84 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.80$ Гц, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 7.60$ Гц, 2H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 4H), 1.55 (p, 2H), 1.25-1.28 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.20$ Гц, 3H); hLPA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> = 783 нМ.

Пример 238. (1S,3S)-3-((2-Метил-6-(1-метил-5-(2-(2-фенилацетидамидо)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота



238А. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

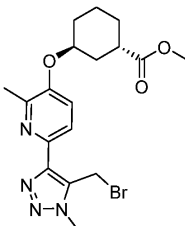


Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием таких же методик, которые использовали для получения промежуточного соединения 1Е, за исключением того, что использовали (1S,3R)-метил 3-гидроксициклогексан карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.72 (dp,  $J = 5.1, 2.7$  Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (tt,  $J = 10.2, 3.9$  Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19-1.54 (m, 8H).

LC-MS,  $[M+H]^+ = 361.2$ .

238В. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(бромметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

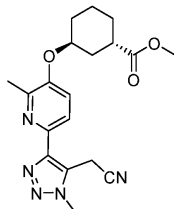


К раствору соединения по примеру 238А (1,0 г, 2,77 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли  $PBr_3$  (0,26 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нейтрализовали

путем медленного добавления насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ ; смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 25$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом (по 15 мл каждого), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах в течение 20 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде белой пены (1,10 г, 2,6 ммоль, выход 92%).

MS (ESI)  $m/z$ : 425.1 ( $\text{M}+2+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

238C. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(цианометил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат

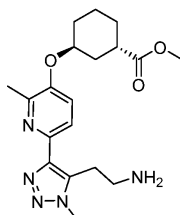


К раствору соединения по примеру 238B (1,10 г, 2,60 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (10 мл) порциями добавляли  $\text{NaCN}$  (0,127 г, 2,60 ммоль) в  $\text{DMSO}$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем распределяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; непрерывный градиент от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах в течение 20 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,864 г, 2,34 ммоль, выход 90%).

MS(+) MS = 370.2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28-7.77 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 4.79-4.55 (m, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.06-2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 1H), 2.03-1.59 (m, 7H).

238D. Метил (1S,3S)-3-((6-(5-(2-аминоэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



К раствору соединения по примеру 238C (155 мг, 0,42 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавляли  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (10 мг, 0,042 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (32 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч; добавляли воду и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18,  $19 \times 200$  мм, частицы 5 мкм; колонна Guard: Waters XBridge C18,  $19 \times 10$  мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения. (130 мг; 0,35 ммоль, выход 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.62 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (br d,  $J=5.1$  Гц, 4H), 2.84 (br d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 4H).

Пример 238.

К раствору соединения по примеру 238D (8 мг, 0,021 ммоль) в смеси  $\text{THF}$ /насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (по 1 мл каждого) добавляли 2-фенилацетилхлорид (3,3 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (2 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 1$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получая неочищенный сложный эфир 2-фенилацетамида (LCMS [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> = 492,3), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в  $\text{THF}$  (1 мл) и 2M водн.  $\text{LiOH}$  (60 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл); значение pH доводили с помощью 1N  $\text{HCl}$  до  $\sim 3$  и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 1$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (1 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS: колонка: Waters XBridge C18,  $19 \times 200$  мм, частицы 5 мкм; колонна Guard: Waters XBridge C18,  $19 \times 10$  мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA; градиент: 50-90% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока:

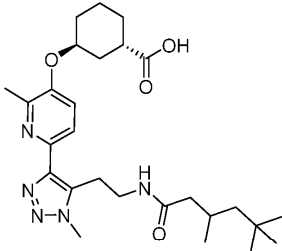
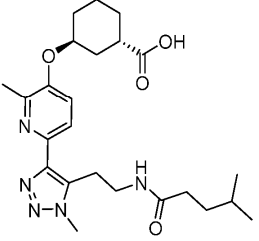
20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме путем центробежного выпаривания, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. (6,9 мг, 0,012 ммоль, выход 54,1%).

LCMS  $[M+H]^+ = 478.1$ .

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.10 (br s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.46 (br d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 4.74 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21-3.65 (m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (br d,  $J=13.5$  Гц, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 2H).

hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 138 нМ.

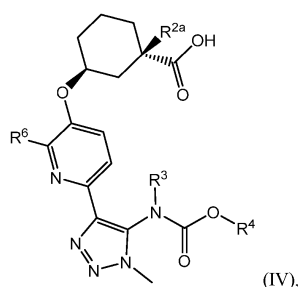
Соединения по примерам в следующей таблице синтезировали по методикам, описанными для получения соединения по примеру 238.

Пр.№	Структура и название	Аналитические и биологические данные
239	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-(3,5,5-триметилгексанамидо)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота (диастереомерная смесь)</p>	<p>LCMS <math>[M+H]^+ = 500.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7.91 (br s, 1H), 7.82 (d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 7.46 (d, <math>J=8.7</math> Гц, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25-3.59 (m, 2H), 2.61-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.47 (s, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 5H), 1.47-1.71 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 1H), 0.98 (dd, <math>J=14.0, 6.4</math> Гц, 1H), 0.84 (s, 8H), 0.81 (br d, <math>J=6.4</math> Гц, 2H);            hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1021 нМ.</p>
240	 <p>(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(2-(4-метилпентанамидо)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 458.1</math>;  <math>^1H</math> ЯМР (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8.02 (br t, <math>J=5.3</math> Гц, 1H), 7.82 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.47 (d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 4.65-4.92 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (br d, <math>J=14.0</math> Гц, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.87 (br d, <math>J=13.4</math> Гц, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 2H), 1.17 (t, <math>J=7.3</math> Гц, 1H), 0.78 (d, <math>J=6.7</math> Гц, 6H);            hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1012 нМ.</p>

Другие признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания образцовых вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных здесь. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (IV)



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

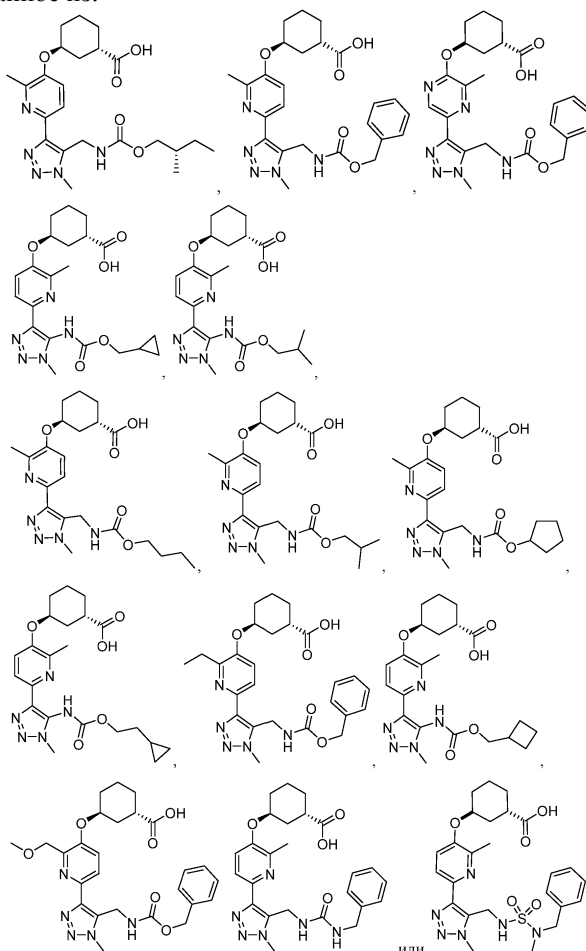
$R^3$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, фенил,  $-(C_{1-6}$ алкилен)-( $C_{3-8}$ циклоалкил) или  $-(C_{1-6}$ алкилен)-(фенил), где каждый из алкила, циклоалкила и фенила, сам по себе или как часть другого фрагмента, независимо замещен 0-3  $R^8$ ;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил или каждый  $R^8$  независимо представляет собой дейтерий, галогено, гидроксид, амино, циано,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ дейтерированный алкил (полностью или частично дейтерированный).

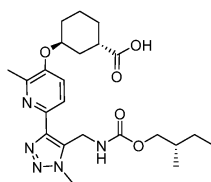
2. Соединение по п.1, где  $R^6$  представляет собой метил или этил.

3. Соединение, выбранное из:



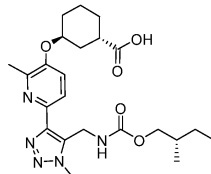
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, которое представляет собой:

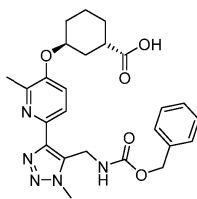


или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п.1, которое представляет собой:

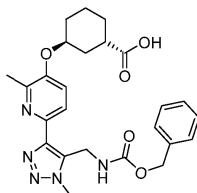


6. Соединение по п.1, которое представляет собой:

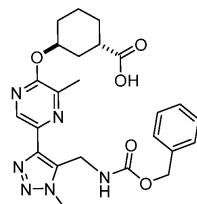


или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение, представляющее собой:

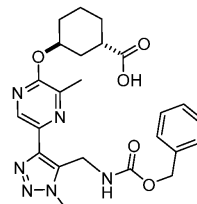


8. Соединение, представляющее собой:

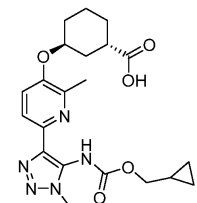


или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой:

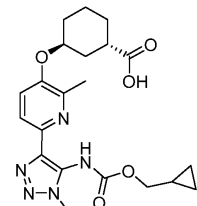


10. Соединение по п.1, которое представляет собой:

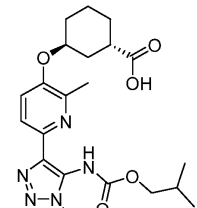


или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой:

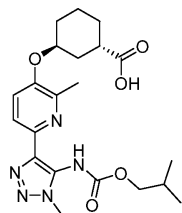


12. Соединение по п.1, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой:



14. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1), содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемые соли; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 или фармацевтической композиции по п.14 для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1), где заболевание, нарушение или состояние выбрано из:

(А) патологического фиброза, где патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, дермы, глаз или поджелудочной железы; отторжения трансплантата; рака, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы; остеопороза или воспалительного нарушения; или

(В) идиопатического легочного фиброза (IPF), неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек и системного склероза.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.14 для лечения фиброза у млекопитающего, нуждающегося в этом, где фиброз представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

17. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.14 для лечения фиброза легких (идиопатический легочный фиброз), астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), почечного фиброза, острого повреждения почек, хронической болезни почек, фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит), фиброза кожи, фиброза кишечника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, глиобластомы, рака кости, рака толстой кишки, колоректального рака, рака головы и шеи, меланомы, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза, боли, связанной с онкологическим заболеванием, метастаз опухоли, отторжения трансплантата, склеродермии, фиброза глаза, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии, коллагеноза, атеросклероза, феномена Рейно или невропатической боли у млекопитающего, нуждающегося в этом.

